

Berechnung der RBW-gewichteten Dosis und biologische Dosimetrie für bewegte Zielvolumina in der Tumorthherapie mit gescannten Kohlenstoffionen

Vom Fachbereich Physik
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation von
Dipl.-Phys. Alexander Gemmel geb. Schmidt
aus Groß-Gerau

Darmstadt 2009

D17

Referent: Prof. Dr. Gerhard Kraft
Korreferent: Prof. Dr. Marco Durante
Tag der Einreichung: 17. Februar 2009
Tag der Prüfung: 20. Mai 2009

Zusammenfassung

Der Einsatz von Kohlenstoffionen und ihre Applikation mittels des Rasterscanverfahrens machen die Tumorthherapie am GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung weltweit einmalig. Das Rasterscanverfahren ermöglicht mittels eines feinen Strahls, der über das Tumervolumen geführt wird, eine äußerst tumorkonforme Bestrahlung bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Normalgewebes. Neben dem invertierten Dosisprofil von Teilchenstrahlen haben Kohlenstoffionen im Zielvolumen eine höhere relative biologische Wirksamkeit (RBW) als im Eingangskanal. Die Überlagerung mehrerer Tausend Einzelstrahlen durch intensitätsmodulierte Teilchenapplikation führt zu gemischten Teilchenfeldern, die eine orts aufgelöste Berechnung der RBW notwendig machen. Bisher wurden nur unbewegliche Tumoren behandelt, wie sie zum Beispiel im Bereich der Schädelbasis vorkommen. Bei bewegten Zielvolumina kann auf Grund des Wechselspiels zwischen dynamischer Strahlapplikation und Tumorbewegung selbst unter Verwendung von in der Photonentherapie üblichen Sicherheitssäumen keine tumorkonforme Dosisbelegung erfolgen. Es wurde daher ein Prototyp zur Nachführung des Strahls an die Bewegung sowie eine dedizierte 4D Bestrahlungsplanung für die absorbierte Dosis entwickelt.

Das Ziel dieser Arbeit war die Berechnung der klinisch relevanten RBW-gewichteten Dosis unter Berücksichtigung der komplexen Abhängigkeit der RBW von Teilchenzahl, -sorte und -energie in die 4D Bestrahlungsplanung zu integrieren. Dies gelang mit einem Algorithmus, der auf der Basis von 4D-CT die Beiträge jeder Bewegungsphase zum gemischten Teilchenstrahlungsfeld voll berücksichtigt. Zur Verifikation der Berechnungen wurde ein Bewegungsphantom entwickelt, um orts aufgelöst das Überleben von Zellkulturen und damit die RBW-gewichtete Dosis zu messen. Die Genauigkeit von Einzelmessungen liegt bei 8-12 % und ist vergleichbar mit anderen Systemen für die biologische Dosimetrie von stationären Zielvolumina. Das Bewegungsphantom wurde in mehreren Messungen benutzt, um die Methode zur Berechnung der RBW-gewichteten Dosis für bewegte Zielvolumina erfolgreich zu validieren: Im Mittel ergaben sich mit 0-3 % nur geringe Differenzen zwischen Messung und Vorhersage.

Abschließend wurde das Bewegungsphantom für eine biologische Verifikation des Bewegungskompensationssystems in einer Experimentserie benutzt, die eine dreidimensionale Anpassung der Strahlposition erforderte. Die Ergebnisse der bewegungskompensierten Bestrahlung und der stationären Referenzbestrahlung sowie der jeweilige Vergleich zwischen Messung und Berechnung des Zellüberlebens lagen innerhalb der Messgenauigkeit der Experimentserie von 7% und waren damit erfolgreich.

Summary

The use of carbon ions and their application using the raster scan technique are unique features of the tumor therapy project at the GSI Helmholtz center for heavy ion research. The raster scan technique allows for a highly tumor conformal treatment and sparing of normal tissue using a pencil beam that is dynamically directed through the tumor volume. In this strategy the target volume is dissected in several 10 000 voxels and the intensity of the beam is modulated according to the required dose. Beside the inverted dose profile of particle beams carbon ions offer a higher relative biological effectiveness (RBE) in the target volume as compared to the entrance channel. So far, only immobile tumors, e.g. tumors in the skull base, have been treated. Due to interplay of the dynamic beam delivery and the tumor motion in case of moving target volumes, a tumor conformal dose coverage is not feasible even if additional margins are used. Thus, a prototype for adaptation of the beam position to the motion and a dedicated 4D treatment planning for the absorbed dose were developed.

Within the scope of this work the 4D treatment planning was extended by a method to calculate the clinically relevant RBE-weighted dose with respect to motion. Furthermore, a motion phantom was developed, in order to perform space-resolved measurements of the cell survival and thus the RBE-weighted dose. The precision of single measurements are in the range of 8-12 % and thus comparable to other systems for biological dosimetry. The motion phantom was used in several measurements, to successfully validate the method to calculate the RBE-weighted dose for moving target volumes: on average only little differences of 0-3 % between measurements and prediction were observed.

Finally, the motion phantom was used for biological verification of the motion compensation system in a series of experiments, where a three-dimensional adaptation of the beam position was required. The results of the motion compensated irradiations and the stationary reference irradiations as well as the comparison between measurements and calculations of cell survival were successfully obtained within the experimental accuracy of 7 %.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----|--|-----|
| 1 | Motivation..... | 7 |
| 2 | Grundlagen..... | 11 |
| 2.1 | Das Tumorthherapieprojekt an der GSI..... | 11 |
| 2.2 | Bestrahlung bewegter Zielvolumina..... | 26 |
| 3 | Entwicklung eines Bewegungsphantoms zur Bestimmung des Zellüberlebens..... | 39 |
| 3.1 | Das Bewegungsphantom für biologische Dosimetrie..... | 41 |
| 3.2 | Experimentelle Validierung des Systems | 51 |
| 4 | 4D Biodosisberechnung und experimentelle Verifikation..... | 61 |
| 4.1 | 4D Dosisberechnung..... | 62 |
| 4.2 | Experimentelle Validierung des Dosisalgorithmus | 74 |
| 5 | Bewegungskompensierte Bestrahlung..... | 85 |
| 5.1 | Aufbau und Auswertung..... | 86 |
| 5.2 | Ergebnisse der Bewegungskompensationsexperimente | 90 |
| 5.3 | Zusammenfassung und Diskussion..... | 95 |
| 6 | Zusammenfassung und Diskussion..... | 99 |
| 6.1 | 4D Bestrahlungsplanung und Berechnung der RBW-gewichteten Dosis unter Berücksichtigung der Bewegung..... | 100 |
| 6.2 | Experimentelle Ergebnisse | 103 |
| 6.3 | Zukünftige Herausforderungen..... | 106 |
| 7 | Anhang..... | 111 |
| 7.1 | Datenblatt MicroWell-Platte..... | 111 |
| 7.2 | Details zur Bestrahlungsplanung der Experimente..... | 112 |
| 7.3 | Ergebnistabelle für das berechnete Zellüberleben bei unkompensierter Bestrahlung | 113 |
| | Literaturverzeichnis | 115 |

1 Motivation

In Deutschland betrug die geschätzte Gesamtzahl der Krebsneuerkrankungen etwa 440 000 Menschen für das Jahr 2004 (RKI 2008). Unter den verschiedenen Krebsarten sind Lungentumoren unter Männern die häufigste und unter Frauen die dritthäufigste Todesursache mit einer seit Jahren steigenden Tendenz. Da die Lunge und die Organe des Abdomens wie zum Beispiel die Leber durch den Herzschlag und vor allem durch die Atmung bewegt werden, erfordert die Behandlung von Tumoren in der Nähe dieser Organe ein gezieltes Bewegungsmanagement (Langen & Jones 2001).

Bei der Behandlung von Tumoren im Allgemeinen kommen operative Resektion, Strahlen- und Chemotherapie zum Einsatz oder eine Kombination aus diesen drei Verfahren (Dold et al. 1993). Bei der Strahlentherapie ist das Ziel der Behandlung eine hohe lokale Tumorkontrolle¹ bei minimaler Belastung des umliegenden Normalgewebes (Evans 2008). Hierzu ist es notwendig, die Energie- bzw. Dosisdeposition der Strahlung möglichst konform an den Tumor anzupassen. Schon sehr früh wurde auf die besonderen Vorteile von Ionen für diesen Zweck hingewiesen (Wilson 1946). In der Folge kam es an verschiedenen Forschungszentren in den USA (Lawrence Berkeley Laboratory (Tobias et al. 1958) und Harvard Cyclotron Facility (Kjellberg et al. 1962) und Schweden (Theodor Svedberg Laboratory (Larsson et al. 1958)) zu ersten Patientenbehandlungen mit Protonen. Seit 1975 in Berkeley und seit 1993 am National Institute of Radiological Sciences (NIRS) in Chiba, Japan, wurden auch schwerere Ionen wie Neon und Kohlenstoff verwendet (Castro et al. 1980; Castro et al. 1994; Tsujii et al. 2007). Der Einsatz von Ionen motiviert sich auch durch eine erhöhte relative biologische Wirksamkeit (RBW) gegenüber Protonen und Photonen bei der Inaktivierung von Zellen (Wulf et al. 1985). Auf Grund ihrer Abhängigkeit vom Dosislevel, dem Gewebetyp und vor allem von der Teilchensorte und -energie (Weyrather et al. 1999) führt die RBW der Ionen zu einem zusätzlichen therapeutischen Nutzen im Tumorbereich (Kraft 2000).

Zur Strahlanpassung in den oben genannten Protonen- und Schwerionenzentren wurden so genannte passive Methoden zur Strahlanpassung verwendet, die der konventionellen Photonentherapie entlehnt sind und bei denen der Strahl durch Absorbermaterialien geformt wird (Chu et al. 1993). Vorteile dieser Methode sind die verhältnismäßig einfache Produktion der benötigten Materialien und die vergleichsweise einfache technische Umsetzung. Nachteile sind die Erzeugung von Sekundärteilchen in den Absorbermaterialien und vor allem die mangelhafte Konformität der erzeugten Dosisverteilungen proximal des Tumors.

¹ Häufig als 5-jähriges Überleben ohne Tumorregression definiert.

Aufbauend auf Fortschritten in der Beschleunigertechnik und der klinischen Bildgebung sowie intensivierten Forschungen zu der biologischen Wirkung von leichten und schweren Ionen begann in einem Pilotprojekt 1997 die Behandlung von Patienten mit gescannten Kohlenstoffstrahlen an der GSI (Kraft 2000). Hier wurden in Zusammenarbeit mit der Universität Heidelberg, dem Deutschen Krebsforschungszentrum und dem Forschungszentrum Dresden/Rossendorf bis heute fast 440 Patienten mit großem klinischen Erfolg behandelt (Schulz-Ertner et al. 2007b; Schulz-Ertner et al. 2007a). Entscheidende Erfolgsfaktoren sind der Einsatz des Rasterscanverfahrens (Haberer et al. 1993) und die erhöhte biologische Wirksamkeit der Kohlenstoffionen im Tumorbereich, die eine dedizierte Bestrahlungsplanung (Krämer & Scholz 2000) voraussetzen. Bisher wurden ausschließlich Tumoren² behandelt, deren Bewegung man durch stereotaktische Fixierung (Karger et al. 2001) auf ein vernachlässigbares Minimum reduzieren kann. Mit der breiten klinischen Anwendung des Rasterscanverfahrens in den Therapiezentren in Heidelberg, Marburg und Kiel, die in diesem bzw. in den kommenden Jahren in Betrieb gehen werden, besteht die Notwendigkeit, gescannte Teilchenstrahlen auch bei der Behandlung bewegter Organe einzusetzen. Insbesondere die hohen Erfolge bei der Behandlung von Lungenkrebs am NIRS in Japan, bei der Kohlenstoffionen mit passiven Methoden appliziert werden (Miyamoto et al. 2007a; Miyamoto et al. 2007b), geben Anlass zu einer möglichst schnellen Anwendung gescannter Kohlenstoffionen bei bewegten Tumoren.

Bei der Behandlung bewegter Zielvolumina mit dem Rasterscanverfahren steht man jedoch vor der Herausforderung, dass sich Bewegungen ungünstig auf die Homogenität der Energiedeposition auswirken (Phillips et al. 1992). Experimente mit Bewegungsphantomen haben überdies gezeigt, dass bei der Applikation eines gescannten Strahls Über- und Unterdosierungen im Zielvolumen auftreten, sodass eine einfache Erweiterung des Zielvolumens um das Ausmaß der Bewegung, wie sie bei passiver Strahlapplikation eingesetzt wird, keine adäquate Behandlung zulässt (Bert et al. 2008b).

Um den Einfluss der Bewegung bei gescannter Strahlapplikation zu korrigieren, stehen mehrere Verfahren zur Verfügung:

Bei der **Mehrfachbestrahlung** (Phillips et al. 1992) wird das Zielvolumen derart erweitert, dass der Tumor in allen Phasen der Bewegung bestrahlt wird. Das vergrößerte Zielvolumen wird dann mehrfach bestrahlt, sodass sich die inhomogenen Energiedepositionen jeder Einzelbestrahlung in der Summe statistisch ausgleichen und im Mittel eine homogene Energiedeposition im Tumorumfassen ergeben. Dieses Verfahren ist technisch vergleichsweise einfach zu realisieren, führt aber zu einem Verlust der hohen Konformität der Energiedeposition und damit zu einer substantiellen Bestrahlung von gesundem Gewebe.

² Hauptsächlich Tumoren im Schädelbasisbereich und entlang der Wirbelsäule

Bei der **unterbrochenen Bestrahlung** (Minohara et al. 2000) wird die Bestrahlung nur während bestimmter Bewegungsphasen wie zum Beispiel bei der Ausatmung eingeschaltet und während der übrigen Bewegung unterbrochen. Das Verfahren erfordert die Möglichkeit zur schnellen Unterbrechung und Fortsetzung der Bestrahlung und setzt die Messung der Bewegungsphasen voraus. Es führt zu einer Verlängerung der Bestrahlungsdauer. Die Homogenität der Energiedeposition hängt unter anderem von der Restbewegung innerhalb der Bewegungsphasen ab, während der bestrahlt wird (Bert et al. 2008a).

Bei der **bewegungskompensierten Bestrahlung** (Keall et al. 2001) wird die Strahlposition fortwährend an die Tumorbewegung angepasst. Hierbei muss in der Ionentherapie nicht nur die Strahlage lateral zur Strahlrichtung, sondern auch die Teilchenreichweite angepasst werden. Dieses Verfahren ist technisch vergleichsweise anspruchsvoll und setzt die Messung der Tumorposition während der gesamten Bewegung voraus. Planungsstudien mit Patientendaten haben gezeigt, dass dieses Verfahren dem Ziel bestmöglicher Tumorkonformität und Schonung des gesunden Gewebes am nächsten kommt (Bert 2006). Neben der Untersuchung von unterbrochener Bestrahlung (Bert et al. 2008a) liegt das Hauptgewicht der Forschung an der GSI auf der Erforschung und Entwicklung der bewegungskompensierten Bestrahlung.

Zur Entwicklung der bewegungskompensierten Strahlanwendung gab es zwei wesentliche Vorarbeiten. S.O. Grözinger hatte einen Prototypen zur Anpassung der Strahlposition in 3D entwickelt und eine erste Machbarkeitsstudie zur Bewegungskompensation vorgestellt (Grözinger 2004). Ch. Bert erarbeitete eine 4D Bestrahlungsplanung und führte eine vergleichende Studie zur Bewertung verschiedener Bestrahlungstechniken zur Verminderung des Bewegungseinflusses anhand von Patientendaten aus (Bert 2006). Die dabei angestellten Betrachtungen bezogen sich jedoch rein auf die physikalische Energiedeposition der Ionenstrahlen und ließen die erhöhte biologische Wirksamkeit unberücksichtigt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Entwicklung einer Methode zur Berechnung der relativen biologischen Wirksamkeit für bewegte Zielvolumina zum Einsatz in der Therapieplanung für gescannte Teilchenstrahlen. Zur Validierung der neuen Rechenmethode waren der Aufbau und die Etablierung eines Bewegungsphantoms notwendig, das die Messung der biologischen Wirkung der Strahlung an Zellkulturen *in vitro* erlaubt. Parallel zu dieser Doktorarbeit wurde ein Kompensationssystem auf der Basis des Prototyps aufgebaut, das bei voller Einbindung in das Therapiekontrollsystem die routinemäßige und verlässliche Durchführung von Experimenten zur Bewegungskompensation erlauben soll. Das Bewegungsphantom wurde daher genutzt, um das Kompensationssystem zu testen und die Genauigkeit der *in vitro* Verifikation zu bestimmen.

Die vorliegende Dissertationsschrift gliedert sich in ein Kapitel über die Grundlagen der Tumorthherapie und die Strategie zur Behandlung bewegter Tumoren, gefolgt von drei

Kapiteln, in denen die wichtigsten Ergebnisse der Arbeit dargestellt werden. Diese sind die Entwicklung eines Bewegungsphantoms zur biologischen Dosimetrie, die Implementierung einer Methode zur Berechnung der biologischen Wirksamkeit für bewegte Zielvolumina in das Bestrahlungsplanungsprogramm der GSI sowie die Verifikation des neuen Kompensationssystems. Abgeschlossen wird die Arbeit mit einer Diskussion der erzielten Ergebnisse.

2 Grundlagen

| | | |
|-------|--|----|
| 2.1 | Das Tumorthherapieprojekt an der GSI..... | 11 |
| 2.1.1 | Physikalische Eigenschaften von Ionenstrahlen | 11 |
| 2.1.2 | Wirkung von Strahlung auf biologische Gewebe | 15 |
| 2.1.3 | Berechnung der RBW durch das Local-Effect-Modell | 18 |
| 2.1.4 | Bestrahlungstechnik..... | 21 |
| 2.1.5 | 3D Bestrahlungsplanung..... | 23 |
| 2.1.6 | Klinische Ergebnisse..... | 25 |
| 2.2 | Bestrahlung bewegter Zielvolumina | 26 |
| 2.2.1 | Tumorbewegung und Bewegungsverfolgung | 26 |
| 2.2.2 | Bestrahlung bewegter Tumoren – Stand der Technik | 28 |
| 2.2.3 | Konzept der GSI | 30 |
| 2.2.4 | 4D Bestrahlungsplanung..... | 31 |
| 2.2.5 | Das Kompensationssystem | 33 |

In diesem Kapitel werden zunächst die für das Verständnis der Arbeit wichtigsten physikalischen und biologischen Eigenschaften von Ionenstrahlen erläutert sowie der für die vorliegende Arbeit zentrale Begriff der relativen biologischen Wirksamkeit (RBW) definiert. Es folgt eine Übersicht über die Bestrahlungstechnik, die Bestrahlungsplanung und die klinischen Resultate des Tumorthherapieprojekts des GSI Helmholtzzentrums für Schwerionenforschung. Der zweite Abschnitt beschreibt nach einer allgemeinen Übersicht über die Behandlung bewegter Tumoren das Konzept der GSI zur Bestrahlung bewegter Zielvolumina. Hier werden die Ergebnisse der beiden dieser Arbeit vorangegangenen Dissertationen (Bert 2006; Grözinger 2004) aufgegriffen sowie die Grundlagen der 4D Bestrahlungsplanung und des Kompensationssystems zur Anpassung der Strahlposition an die Bewegung erklärt.

2.1 Das Tumorthherapieprojekt an der GSI

2.1.1 Physikalische Eigenschaften von Ionenstrahlen

In der Strahlentherapie ist das zentrale Maß die **Dosis D** . Sie ist definiert als Quotient aus der in einem Volumen dV absorbierten Energie dE und der im Volumen enthaltenen Masse dm , $D = dE/dm$. Bei der Bewertung eines Bestrahlungsplans wird die räumliche Verteilung der Dosis relativ zur Anatomie des Patienten betrachtet. Meistens werden

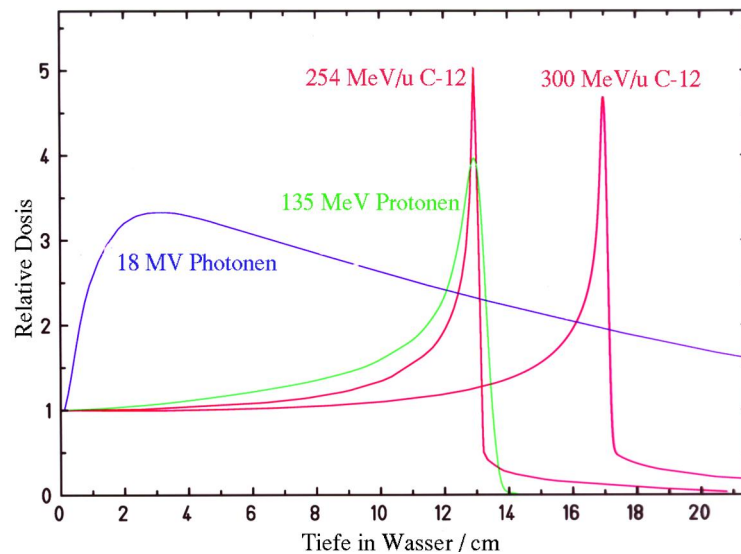


Abbildung 2.1: Tiefendosisverteilung für verschiedene Strahlarten. Im Unterschied zu Photonen, die nach einem Aufbaueffekt einen exponentiellen Abfall der Dosis mit der Tiefe aufweisen, zeigen Ionen am Ende der Strahlreichweite ein ausgeprägtes Dosismaximum, das so genannte Bragg-Maximum. Dieses Maximum kann durch Energievariation in der Tiefe verschoben werden.

auch noch für das Zielvolumen und andere anatomische Strukturen aus der Dosisverteilung abgeleitete Größen wie Dosis-Volumen-Histogramme (DVH), an denen sich globale Eigenschaften der Dosisverteilung wie etwa Minimal- und Maximaldosis ablesen lassen, bei der Entscheidung für oder gegen einen Bestrahlungsplan hinzugezogen.

Energieverlust: Die Energiedeposition von Strahlung in Materie hängt wie aus Abbildung 2.1 ersichtlich wesentlich von der Art der Strahlung ab, was sich auf unterschiedliche Arten der Wechselwirkung zurückführen lässt. Ionen geben bei den typischerweise in der Therapie verwendeten Energien ($<500\text{ MeV/u}$) den größten Teil ihrer Energie über inelastische Stöße an die Elektronen des Targetmaterials ab. Quantitativ wurde der Energieverlust pro Weglänge, dE/dx , in der klassischen Näherung durch N.Bohr beschrieben (Bohr 1913) und unter Berücksichtigung quantenmechanischer Effekte durch den Bethe-Bloch-Formalismus erweitert (Bethe 1930; Bloch 1933). Die maßgebliche Eigenschaft des Energieverlusts, der im therapeutischen Umfeld auch als linearer Energietransfer (LET) bezeichnet wird, ist seine umgekehrt proportionale Abhängigkeit von der Energie, $dE/dx \propto 1/E$, im Bereich $>10\text{ MeV/u}$. Diese führt zum invertierten Dosisprofil mit einem ausgeprägten Maximum am Ende der Strahlreichweite. Die Strahlreichweite wiederum lässt sich durch die Anfangsenergie des Strahls festlegen wie in Abbildung 2.1 gezeigt. Ein nicht zu vernachlässigender Effekt für alle Ionen außer Protonen ist die Fragmentierung der Projektile auf Grund nuklearer Wechselwirkungen mit den Targetkernen. Dabei entstehen leichtere Ionen mit einer höheren Reichweite. Diese bewirken in der Tiefendosisverteilung eine Dosisdeposition über die Reichweite des Primärstrahls

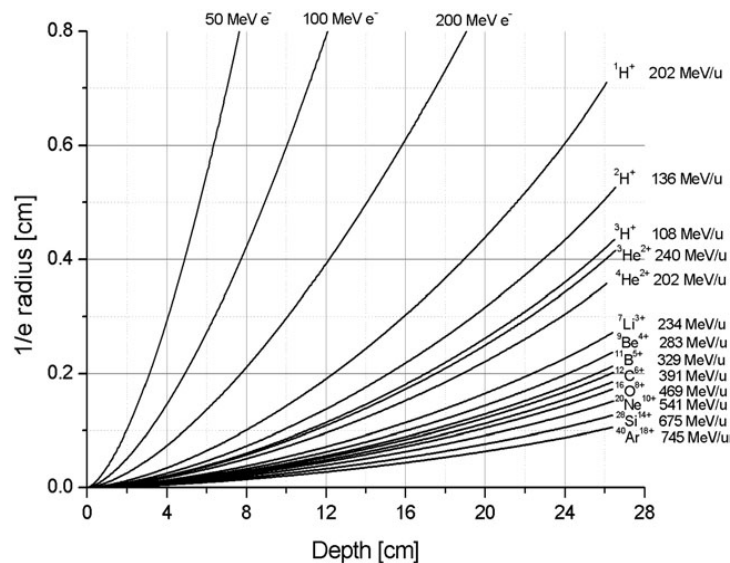


Abbildung 2.2: Seitenstreuung als Funktion der Tiefe in Wasser für Elektronen und verschiedene Ionensorten (aus (Hollmark et al. 2004)).

hinaus. Bei der Fragmentierung entstehen unter anderem auch die Positronemitter ^{11}C und ^{10}C , die mit einer Halbwertszeit von 20 min und 2 min ideal dazu geeignet sind, während der Patientenbestrahlung mittels Positron-Emissionstomographie (PET) die Annihilationsverteilung zu messen. Durch den Vergleich mit der erwarteten Annihilationsverteilung, die als Teil der Bestrahlungsplanung berechnet werden kann, kann die Verteilung der Dosisdeposition im Patienten bestimmt werden (Crespo et al. 2006; Enghardt et al. 1999; Enghardt et al. 2004; Krämer et al. 2000). Schließlich werden durch alle Ionen, d.h. auch durch Protonen, schnelle Neutronen produziert, die jedoch zum großen Teil aus dem Patienten herausgestreut werden.

Laterale Streuung: Bei der Wechselwirkung von Ionenstrahlen mit Materie kommt es durch mehrfache Coulomb-Streuung zur Aufweitung des Strahls in lateraler Richtung. Die Aufstreuung des Teilchenstrahls nimmt mit der Tiefe zu und ist umso größer je leichter das verwendete Ion ist. Quantitativ ergeben sich beispielhaft die in Abbildung 2.2 gezeigten Werte für die Seitenstreuung. Im Vergleich von Kohlenstoffionen und Protonen, den weltweit derzeit einzigen zur Therapie eingesetzten Ionensorten, lässt sich hier eine etwa dreifach erhöhte Aufstreuung von Protonen gegenüber Kohlenstoffionen ablesen. Dadurch weist der Randabfall der Dosisverteilung bei der Kohlenstofftherapie im Allgemeinen stärkere Gradienten im Vergleich zur Protonentherapie auf.

Für die Bestimmung des biologischen Effekts von Ionenstrahlen ist die **radiale Bahnstruktur** beim Durchgang von Zellgewebe sehr wichtig. Wie bereits zu Beginn dieses Abschnitts erwähnt, gibt ein Ion beim Durchgang durch Materie seine Energie hauptsächlich durch Wechselwirkung mit den Elektronen der Targetatome ab. Dabei gehen etwa 10 – 20 % der Energie in die Überwindung der Bindungsenergie der

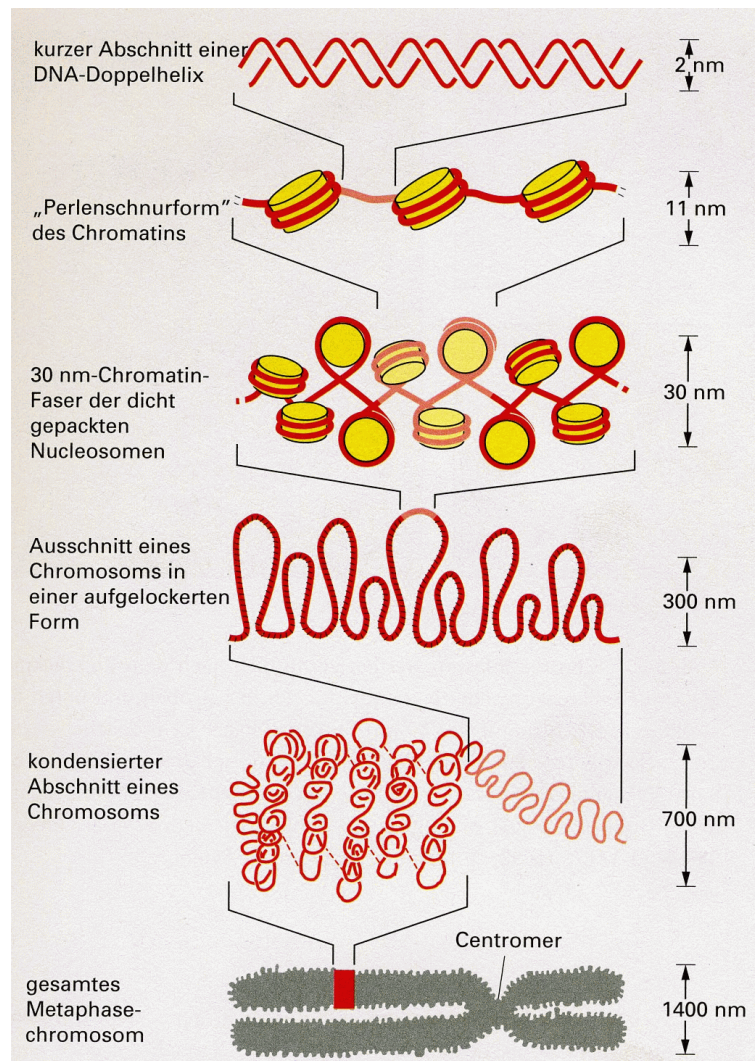


Abbildung 2.3: Struktur der DNS. Bild entnommen aus (Alberts et al. 2005).

Targetatome und der größte Teil der Energie (70 – 80 %) wird in die kinetische Energie der befreiten Elektronen konvertiert (Kraft et al. 1992). Die Elektronen verteilen die Energie entsprechend ihrer Energie- und Winkelverteilung im Bereich radial zur Bahn des Ions. Dabei unterliegen sie der elastischen und inelastischen Streuung an den Hüllen der Targetatome, wodurch in der Regel weitere Ionisationen erfolgen. Die dadurch verursachte Dosisdeposition wird durch die radiale Dosisverteilung $D(r)$ mit dem Abstand r von der Bahn des Ions beschrieben. Sie lässt sich durch Messungen in Gasen experimentell erschließen (Menzel & Booz 1976; Varma et al. 1977; Wingate & Baum 1976), mit Monte Carlo Rechnungen nachrechnen (Friedland et al. 2002; Krämer & Kraft 1994; Nikjoo et al. 1994) und durch Bahnstrukturmodelle beschreiben (Butts & Katz 1967; Chatterjee & Magee 1980; Katz et al. 1971; Kiefer & Straaten 1986). Alle Überlegungen und Messungen haben gemeinsam, dass sich für die radiale Dosis eine invers-quadratische Proportionalität ergibt: $D(r) \propto r^{-2}$. Aus der Kinematik des Ion-

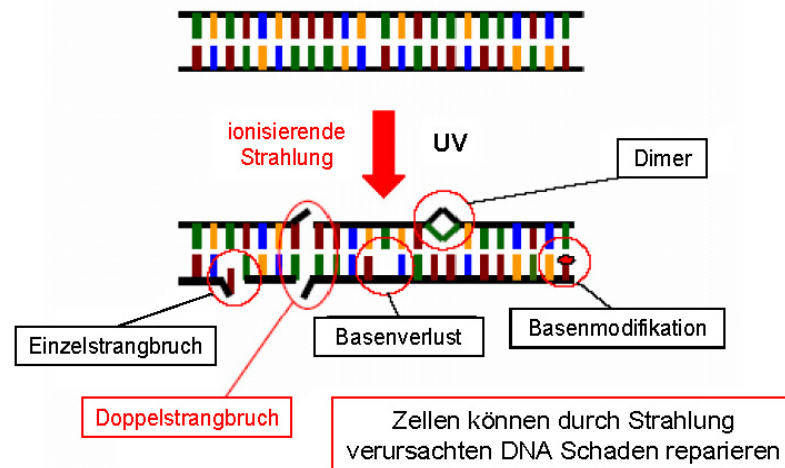


Abbildung 2.4: Typische Schäden der DNS nach Bestrahlung. Je nach Strahlqualität treten die Schäden in unterschiedlichen Häufigkeiten auf. Während einige Schäden wie Einzelstrangbrüche relativ einfach repariert werden können, sind Doppelstrangbrüche für den Reparaturmechanismus der Zelle deutlich schwieriger zu beheben.

Elektron-Stoßes ergibt sich eine maximale Reichweite der Elektronen, aus der sich ein maximaler Spurradius R_{\max} ergibt, der im therapierelevanten Energiebereich durch ein empirisches Potenzgesetz ausgedrückt werden kann: $R_{\max} [\mu\text{m}] = 0,062 \cdot E[\text{MeV/u}]^{1,7}$ (Kiefer & Straaten 1986). Weiterhin nimmt man für kleine Radien unterhalb eines minimalen Radius im Nanometerbereich, dem so genannten Kern der Spur, eine konstante Dosisdeposition an (Scholz & Kraft 1996).

2.1.2 Wirkung von Strahlung auf biologische Gewebe

Das Ziel einer therapeutischen Bestrahlung ist die Inaktivierung von Tumorzellen, um das weitere Wachstum und die Vermehrung dieser Zellen zu unterbinden. Zellen grenzen sich von ihrer Umgebung durch eine Membran ab, in deren Inneren sich verschiedene Zellorganelle und der Zellkern befinden. Der Zellkern enthält die Erbgutinformation, die in der Desoxyribonukleinsäure (DNS) kodiert ist (Watson & Crick 1953). Die DNS liegt nicht nur gefaltet zu einer Doppelhelix vor, sondern bildet darüber hinaus mehrere Strukturebenen aus wie in Abbildung 2.3 ersichtlich. Experimente mit einer sehr feinen Polonium-Nadel, mit der sich gezielt der Zellkern oder der Rest der Zelle bestrahlen lassen, haben gezeigt, dass das zur Inaktivierung sensitivste Ziel der Zellkern ist (Munro 1970). Typische Strahlenschäden sind in Abbildung 2.4 gezeigt und umfassen Einzel- und Doppelstrangbrüche, Verlust oder Veränderung von Basen oder Dimere. Ein qualitatives Argument für die Nutzung von Ionenstrahlen ist die Erzeugung komplexer Schäden in der mehrfach gefalteten DNS-Struktur auf Grund der stark lokalisierten Dosisdeposition entlang der Ionenspur.

Die Zelle verfügt über komplexe Reparaturmechanismen (Sancar et al. 2004), deren Details Gegenstand aktueller biologischer Grundlagenforschung sind (Pandita & Richardson 2009), und für die zurzeit keine vollständigen, mechanistischen Beschreibungen möglich sind. Es gibt jedoch eine empirische Gesetzmäßigkeit

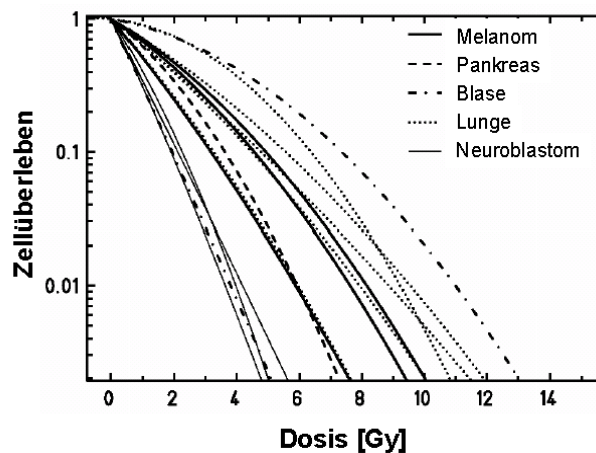


Abbildung 2.5: Linear quadratische Überlebenskurven mit der typischen Schulterform nach Photonenbestrahlung für verschiedene Tumorzelllinien (Steel et al. 1989). Jede Zelllinie hat eine für sie charakteristische Anfangssteigung und Kurvenkrümmung. Kurven mit einer ausgeprägten Schulterform weisen auf strahlenunempfindliche Zelllinien hin, während ein quasi-linearer Verlauf auf eine hohe Strahlenempfindlichkeit hinweist

zwischen dem klonogenen Zellüberleben, also der Fähigkeit Tochterzellen durch Zellteilung zu erzeugen, und der applizierten Dosis. Messungen haben das linear quadratische Modell motiviert (Hall & Giaccia 2006), nach dem sich die Überlebenswahrscheinlichkeit S einer Zelllinie nach Bestrahlung mit einer Dosis D durch einen exponentiell linear quadratischen Ansatz beschreiben lässt:

$$S = \exp(-\alpha \cdot D - \beta \cdot D^2) \quad (2.1)$$

Für jedes Gewebe und jede Strahlqualität ergibt sich so ein für dessen Zellen charakteristisches Parameterpaar α und β . Der Quotient α/β sagt etwas über das Reparaturvermögen der Zelle aus. Ein großes α/β -Verhältnis steht für ein geringes Reparaturvermögen (hohe Strahlenempfindlichkeit) und umgekehrt bedeutet ein kleines α/β -Verhältnis ein großes Reparaturvermögen (geringe Strahlenempfindlichkeit) der Zelle. Abbildung 2.5 zeigt beispielhaft gemessene Überlebenskurven von Tumorzellen mit verschiedenen α/β -Verhältnissen. Kleine α/β -Verhältnisse entsprechen Überlebenskurven mit ausgeprägten Schultern, also großem Reparaturvermögen.

Bei der Therapie mit schweren Ionen nutzt man die starke Abhängigkeit des Reparaturvermögens von der Qualität der Strahlung aus. Experimentell lässt sich nachweisen, dass Ionen im Allgemeinen eine gegenüber Photonenstrahlung höhere Wirksamkeit bei der Induzierung von Strahlenschäden in Zellen haben (Heilmann et al. 1996; Prise et al. 1994; Ward 1994; Weyrather et al. 1999). Dies motiviert die Einführung des Begriffs der relativen biologischen Wirksamkeit (RBW). Die RBW ist definiert als der Quotient der Photonendosis D_{phot} und der absorbierten Ionendosis D_{ion} , die jeweils notwendig sind, um den gleichen biologischen Effekt zu erzielen:

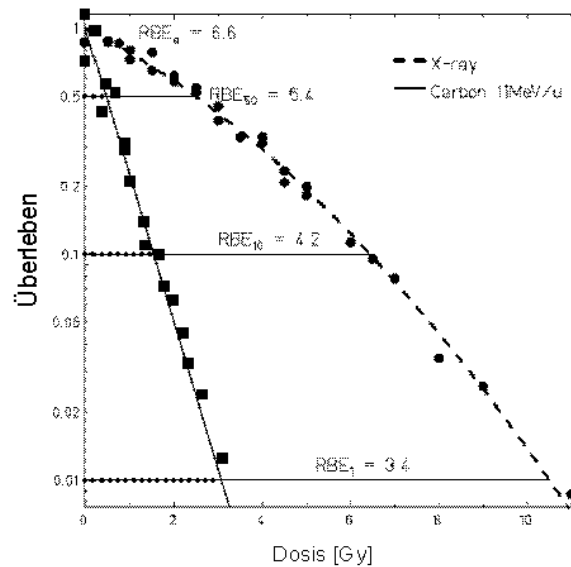


Abbildung 2.6: Definition der relativen biologischen Wirksamkeit anhand von Überlebenskurven für Zellen des chinesischen Hamsters (CHO) nach Photonen- und Ionenbestrahlung. Die Größe der RBW hängt vom Dosislevel ab und ist für Dosen gegen Null am größten. Abbildung aus (Krämer et al. 2003).

$$RBW = \frac{D_{\text{Phot}}}{D_{\text{Ion}} \Big|_{\text{Isoeffekt}}} \quad (2.2)$$

Bei der Angabe einer RBW ist es daher wichtig, den biologischen Effekt zu benennen, d.h. den biologischen Endpunkt und das Effektniveau zu definieren. Je nach Fragestellung kann es sich beim biologischen Endpunkt um Fragmentgrößen bei der Bestrahlung von Plasmiden (Elsässer et al. 2008a) oder die lokale Tumorkontrolle von Lungentumoren (Scholz et al. 2006) handeln. In der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich das Zellüberleben als biologischer Endpunkt betrachtet. Abbildung 2.6 zeigt die Definition der RBW anhand von Messdaten. Deutlich ist Abhängigkeit der RBW von der Dosis zu erkennen (hier 1%, 10% und 50% klonogenes Überleben), d.h. die RBW nimmt mit abnehmender Dosis zu. Bei der Bestrahlung mit Ionen sind das Zellüberleben und demnach auch die RBW von der Ionensorte und deren Energie abhängig. Wie in Abbildung 2.7 zu sehen, haben beispielsweise Kohlenstoffionen hoher Energie, d.h. niedrigem linearen Energietransfer (LET), eine kleine relative biologische Wirksamkeit, während Kohlenstoffionen niedriger Energie, d.h. hohem LET, eine deutlich höhere Wirksamkeit als Photonenstrahlen aufweisen. Diese Abhängigkeiten lassen sich bis jetzt am besten mit dem Local-Effect-Model beschreiben.

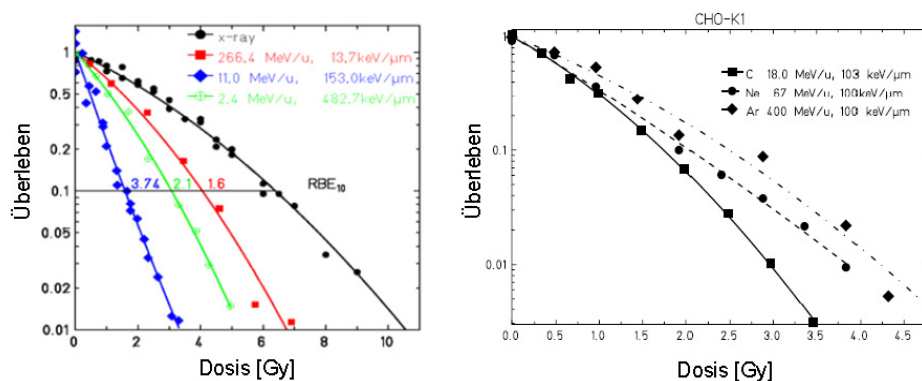


Abbildung 2.7: Links: Überlebenskurven im Vergleich von Photonen und Kohlenstoffionen bei verschiedenem LET (verschiedener Energie). Ausgehend von niedrigen LETs steigt die RBW mit zunehmenden LET an. Ab einem bestimmten LET sinkt die Wirksamkeit wieder, da mehr Schäden generiert werden als zur Inaktivierung der Zellen notwendig sind („Overkill-Effect“). Rechts: Abhängigkeit des Zellüberlebens von der Ionensorte bei gleichem LET. Die unterschiedliche Energie der Ionen führt zu Unterschieden im Spurradius und damit zu einem unterschiedlichen Effekt. Daten von W. K. Weyrather.

2.1.3 Berechnung der RBW durch das Local-Effect-Modell

Ziel des Local-Effect-Modell (LEM) (Scholz et al. 1997; Scholz 2001) ist die quantitative Beschreibung der relativen biologischen Wirksamkeit von Ionen, insbesondere von Kohlenstoffionen und leichteren Ionen, die bei der Bestrahlung durch Fragmentierung in Materie entstehen. Das Modell macht die zentrale Annahme, dass der biologische Effekt nur durch die räumliche Verteilung der mikroskopischen Dosisverteilung bestimmt wird. Es wird kein prinzipieller Unterschied zwischen Photonen- und Ionenbestrahlung gemacht, da bei beiden Strahlungsarten der maßgebliche Anteil der Energiedeposition durch die Emission von Elektronen ausgelöst wird. Die Basisformulierung des LEM benötigt zur Vorhersage der Wirksamkeit eines Ionenstrahls lediglich drei Eingangsparametersätze, die prinzipiell³ experimentell zugänglich sind:

- Die Größe des Zellkerns
- Die Bahnstruktur des Ions
- Die Zellüberlebenskurve nach Photonenbestrahlung

Die Berechnung des zu erwartenden Zellüberlebens aus den Eingangsparametersätzen lässt sich mit Hilfe von Abbildung 2.8 erklären. Es wird die statistische Verteilung der Ionenspuren durch den Zellkern betrachtet. Der Zellkern wird in hinreichend kleine Teilflächen aufgeteilt und der Strahleneffekt für jede Teilfläche bestimmt. Hierzu wird zunächst aus der Bahnstruktur die lokale Dosisdeposition am Ort der Teilfläche

³ Bei der konkreten Realisierung des LEM werden jedoch für Bereiche, die experimentell schwer zugänglich sind, weitere Annahmen gemacht. Dies betrifft beispielsweise den Verlauf der linear-quadratischen Kurve, für die ab einer Schwelldosis ein rein linearer Verlauf angenommen wird.

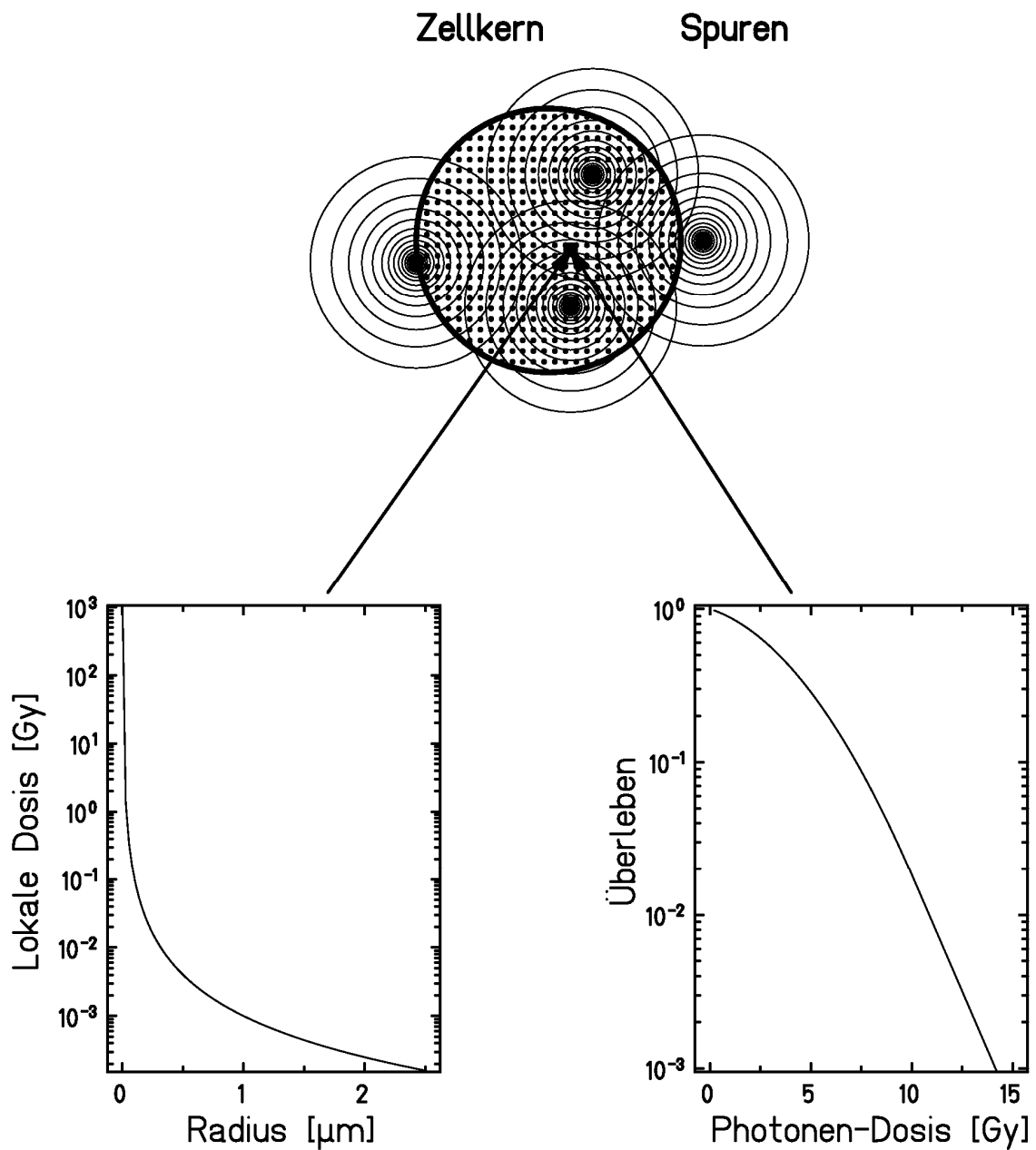


Abbildung 2.8: Ablaufschema zur Berechnung des Zellüberlebens nach Ionenbestrahlung. Details siehe Text. Abbildung mit freundlicher Genehmigung von M. Scholz.

bestimmt. Der daraus gewonnene Dosiswert wird in die Überlebenskurve nach Photonenbestrahlung mit der Größe der Teilfläche gewichtet und eingesetzt, um die lokale Überlebensdichte für die Teilfläche zu ermitteln. Durch Integration über alle Teilflächen ergibt sich dann die resultierende Überlebenswahrscheinlichkeit, kurz das Überleben der Zelle.

Aus dem Zellüberleben lässt sich die RBW-gewichtete Dosis bestimmen. Die RBW-gewichtete Dosis eines Ionenstrahls entspricht der Photonendosis, die benötigt wird, um

den gleichen biologischen Effekt zu erzielen. Die Benennung des biologischen Effekts ist nicht eindeutig geregelt. In der Literatur werden häufig die Begriffe „photonenäquivalente Dosis“ oder „biologisch effektive Dosis“ verwendet. Auch die zugehörige Einheit ist nicht eindeutig definiert. Eine Arbeitsgruppe der Internationalen Atomenergieorganisation (IAEA) befasst sich derzeit mit der Festlegung des Begriffs und der zugehörigen Einheit. In dieser Arbeit wird der in einem Zwischenbericht der Arbeitsgruppe (Wambersie et al. 2006) empfohlene Begriff „RBW-gewichteten Dosis“ mit der Einheit Gy (RBW) verwendet.

Die Basisversion des LEM wurde erfolgreich für die Planung der Patientenbestrahlungen an der GSI verwendet. Vergleiche mit experimentellen Daten *in vitro* und *in vivo* zeigen jedoch systematische Abweichung der auf LEM basierenden Rechnungen in der Form, dass die Wirksamkeit der Bestrahlung im Eingangskanal, d.h. bei hohen Strahlenergien und niedrigem LET, in der Tendenz überschätzt und die Wirksamkeit im Tumor, d.h. bei niedrigen Strahlenergien und hohem LET, unterschätzt wurde (Elsässer et al. 2008b). Dies konnte für Patientenbestrahlungen hingenommen werden, da dies bedeutet, dass man die Wirkung der Ionen im Tumor unterschätzt und im gesunden Gewebe überschätzt. Daher wurden in jüngerer Zeit zwei Erweiterungen des LEM vorgenommen:

Hier ist zum einen das LEM II, das so genannte Cluster-LEM, zu nennen (Elsässer & Scholz 2007). Bei dieser Erweiterung wird die Bahnstruktur abgeändert, um die Diffusion beweglicher Molekülradikale zu berücksichtigen, die bei der Bestrahlung entstehen. Des Weiteren wird der erhöhten Wirksamkeit von gehäuften Einzelstrangbrüchen Rechnung getragen, die sich beim Durchgang eines Ions hohen LETs durch den Zellkern ergeben.

Zum anderen kommt mit dem so genannten LEM III ein abgewandeltes Bahnstrukturmodell zum Tragen, bei dem ein energieabhängiger minimaler Radius angenommen wird (Mozumder 1974). Das LEM III bringt für Kohlenstoffionen eine deutlich verbesserte Beschreibung des therapeutischen Verhältnisses, d.h. eine verbesserte Beschreibung der Wirksamkeit bei hohen Energien im Vergleich zu niedrigen Energien (Elsässer et al. 2008b).

Die Prinzipien des LEM sind nicht nur für Zellüberleben einsetzbar, sondern finden in abgewandelter Form auch bei Filmen (Spielberger et al. 2002), Thermolumineszenzdetektoren (Mitaroff et al. 1998) oder Plasmidfragmentierung (Elsässer et al. 2008a) ihre Anwendung. Bei solchen Anwendungen des LEM wird die Überlebenskurve gegen eine Effektkurve (Effekt gegen Dosis) nach Referenzbestrahlung ausgetauscht.

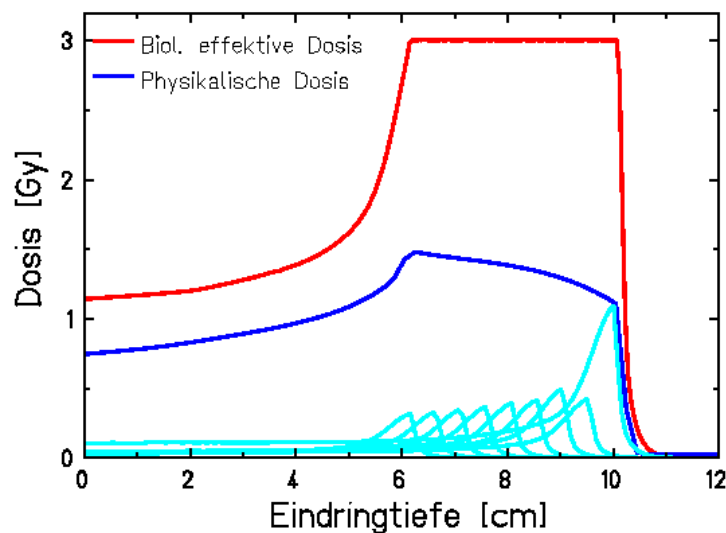


Abbildung 2.9: Erzeugung eines ausgedehnten Bragg-Peaks: Aus der Überlagerung vieler Einzelstrahlen (türkis) unterschiedlicher Reichweite ergibt sich eine Verteilung der absorbierten Dosis, die so moduliert ist, dass sich eine homogene RBW-gewichtete Dosisverteilung ergibt.

2.1.4 Bestrahlungstechnik

Um die physikalischen und biologischen Eigenschaften von Ionenstrahlen therapeutisch nutzbar zu machen, müssen diese auf hinreichend hohe Energien beschleunigt und so appliziert werden, dass eine Bestrahlung von tiefliegenden, ausgedehnten Zielvolumina möglich ist. Zur Beschleunigung kommen entweder ein Zyklotron oder ein Synchrotron zum Einsatz, die zunächst einen Teilchenstrahl bestimmter Energie und geringer radialer Ausdehnung erzeugen. Zur Bestrahlung eines ausgedehnten Volumens ist jedoch, wie in Abbildung 2.9 gezeigt, die Überlagerung mehrerer Einzelstrahlen notwendig, um eine volle Abdeckung des Tumors in der Tiefe zu erzielen. Des Weiteren reicht die radiale Ausdehnung des Strahls aus dem Beschleuniger nicht aus, um das Tumervolumen abzudecken.

Strahlanpassungssysteme mit passiver Strahlanpassung (Chu et al. 1993) begegnen diesem Problem wie in Abbildung 2.10 dargestellt damit, den Teilchenstrahl durch das Einbringen von Materie in den Strahlengang lateral aufzustreuen und mit einem Kammfilter oder einem ähnlichen System die Teilchenenergie zu modulieren. Anschließend wird der Strahl durch einen Kollimator lateral an die Ausdehnung des Tumors angepasst und durch einen Kompensator die maximale Reichweite des Strahls ortsabhängig so moduliert, dass die Dosisverteilung an die distale Kante des Tumors angepasst wird. Hierzu ist für jede Einstrahlrichtung die Anfertigung eines patientenspezifischen Kompensators notwendig. Bei passiver Strahlanpassung kommt es proximal des Tumors zur Bestrahlung von gesundem Gewebe mit der vollen

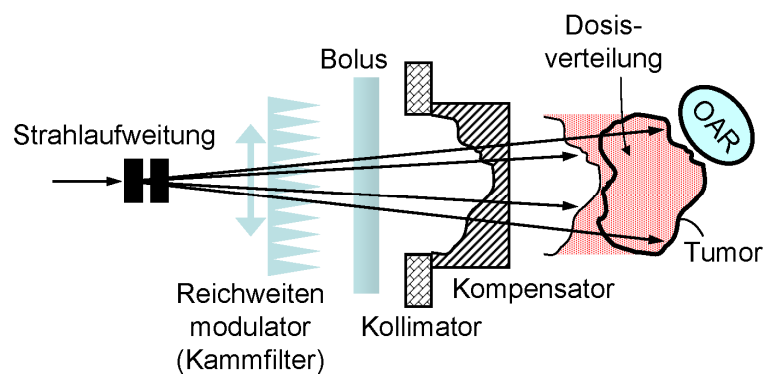


Abbildung 2.10: Schema zur passiven Strahlapplikation (Gemmell et al. 2008a).

Tumordosis, da auf Grund der konstanten Tiefenmodulation keine Anpassung an die proximale Kante des Tumors möglich ist. Neuere Techniken wie das so genannte Layer-Stacking (Kanai et al. 2006) schaffen hier nur zum Teil Abhilfe. Der Einsatz der verschiedenen Materialien im Strahlengang führt einerseits zur Seitenaufstreuung des Strahls, womit eine Abflachung der lateralen Dosisgradienten einhergeht, und andererseits bei schwereren Ionen als Protonen zur Erzeugung von Teilchenfragmenten mit veränderter Reichweite. Auch die Erzeugung von Neutronen und die von ihnen ausgehende Dosisbelastung ist Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Forschung (Gottschalk 2006; Hall 2006).

Wegen der genannten Nachteile, die mit dem massiven Einsatz von Materialien im Strahlengang einhergehen, wurde an der GSI das Konzept der aktiven Strahlapplikation verfolgt (Haberer et al. 1993; Kraft 2000). Diese basiert wesentlich darauf, den feinen Strahl aus dem Beschleuniger (Halbwertsbreite etwa 6 mm) mit zwei zueinander senkrecht angeordneten Magneten abzulenken und über das Tumervolumen zu führen. Zur Überlagerung mehrerer Einzelstrahlen, angepasst an die Ausdehnung des Tumors in der Tiefe, wird eine aktive Energiemodulation mit Hilfe des Beschleunigers verwendet. Wie in Abbildung 2.11 gezeigt, wird der Tumor in Isoenergieschichten, d.h. in Schichten gleicher Teilchenreichweite, aufgeteilt. Hierzu steht an dem Synchrotron der GSI eine Energiebibliothek zur Verfügung, die 252 verschiedene Energien im Bereich von 88 – 430 MeV/u umfasst, was einer wasseräquivalenten Reichweite von etwa 2 - 31 cm bei einer Schrittweite von 1 - 1,5 mm entspricht. Innerhalb einer Schicht wird der Strahl mit dem Rasterscanverfahren (Haberer et al. 1993) zeilenweise über ein regelmäßiges Gitter von so genannten Rasterpunkten gefahren. Die Bestrahlung erfolgt intensitätskontrolliert, d.h. nachdem an einem Rasterpunkt die zuvor festgelegte Anzahl von Teilchen deponiert wurde, wird der Teilchenstrahl ohne Strahlunterbrechung auf die Position des nächsten Rasterpunktes eingestellt. Dabei dauert die Bestrahlung eines Rasterpunktes im Mittel etwa 10 ms. Ein schnelles Interlocksystem mit redundanter Orts- und Intensitätsmessung im Submillisekundenbereich kontrolliert den Bestrahlungsablauf und sorgt bei Fehlverhalten für dessen Unterbrechung (Badura et al.

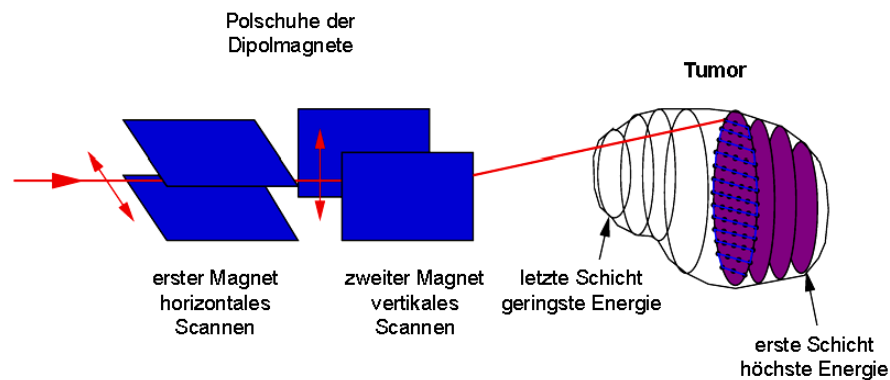


Abbildung 2.11: Schema zur aktiven Strahlanwendung. Details siehe Text.

2000). Es besteht die Möglichkeit, Teilchenstrahlen verschiedener Halbwertsbreite⁴ auszuwählen. Ein Beschleunigerzyklus dauert etwa 4,5 s ohne bzw. 5,5 s mit einem Energiewechsel. Während dieser Zeit erfolgt die Extraktion der Teilchen über ~ 2 s. Das Rasterscan-System kombiniert mit der aktiven Energiemodulation erlaubt die Erzeugung nahezu beliebig geformter Dosisverteilungen mit steilen Dosisgradienten. Die gescannte Teilchenapplikation wurde im Rahmen klinischer Studien bisher nur an der GSI (Haberer et al. 1993; Kraft 2000) sowie am Paul-Scherrer Institut (PSI) für Protonentherapie (Pedroni et al. 1995) eingesetzt, wobei dort die Energiemodulation der mit einem Cyclotron beschleunigten Protonen durch Abbremsung in Materie homogener Dicke erzielt wird. Für die Zukunft zeichnet sich in Deutschland jedoch eine breite Anwendung des Rasterscanverfahrens ab. So wird möglicherweise noch in diesem Jahr das Heidelberger Ionentherapiezentrum (HIT) den Patientenbetrieb mit gescanntem Ionenstrahl aufnehmen, zwei weitere Zentren sind in Marburg und Kiel im Bau.

2.1.5 3D Bestrahlungsplanung

Ziel der Bestrahlungsplanung ist ganz allgemein, eine optimale Dosisverteilung zu erzielen. Dazu gehört die Festlegung der Anzahl der Felder, ihrer Einstrahlrichtungen, der Strahlpositionen und –intensitäten. Sie endet mit der Berechnung der daraus resultierenden RBE-gewichteten Dosisverteilung, die so optimiert ist, dass eine Sterilisation des Tumors bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden, gesunden Gewebes erfolgt. Bei der Ionentherapie mit gescannten Kohlenstoffstrahlen an der GSI ist ein Feld definiert durch die Position der Patientenliege⁵, den Zielpunkt im Patienten und den Bestrahlungsparametern des so genannten Bestrahlungsplans, der die zu verwendeten Energien, Halbwertsbreiten und Rasterpunkte enthält. Jeder Rasterpunkt

⁴ Es stehen pro Energiestufe 7 verschiedene Halbwertsbreiten zur Verfügung, die abhängig von der Energie zwischen 3 - 10 mm liegen.

⁵ Die Patientenliege ist drehbar um das Isozentrum gelagert.

ist durch seine zwei Koordinaten, die den horizontalen und senkrechten Auslenkungen des Strahls durch die Scannermagnete entsprechen, und die zu deponierende Teilchenzahl definiert. Im Folgenden wird der Ablauf der Bestrahlungsplanung mit Hinblick auf die notwendigen Eingangsdatensätze kurz beschrieben.

Die Bestrahlungsplanung basiert zumindest auf einem Computertomogramm (CT) des Patienten, in der Regel wird für die Segmentierung der Organe noch ein Magnetspinresonanztomogramm (MRT) hinzugezogen. Bei einem CT wird die Anatomie des Patienten erfasst und basierend auf einer tomographischen Rekonstruktion von Röntgenabsorptionsmessungen (Hounsfield 1973) in 3D rekonstruiert. Typischerweise wird der 3D Datensatz in einzelnen Schichten bestimmter Dicke dargestellt. Innerhalb einer Schicht wird jedem Bildpunkt, dem so genannten Voxel, eine Hounsfield-Zahl (HU-Wert) zugeordnet, die von der Elektronendichte innerhalb des im Voxel dargestellten Gewebes abhängt. Typischerweise beträgt die Schichtdicke eines für die Bestrahlungsplanung verwendeten CT 3 mm in der kranio-kaudalen Richtung bei einer Auflösung von $1 \times 1 \text{ mm}^2$ innerhalb der axialen Schichten.

Anhand der MRT-Daten identifiziert der Radioonkologe das Tumervolumen und Risikoorgane in dessen Umgebung, die bei der Bestrahlung möglichst geschont werden müssen. Nach einer Vorgabe der Internationalen Kommission für Strahlungseinheiten und Messung (ICRU 1999) werden um das Tumervolumen Sicherheitssäume gelegt, d.h. größere Volumina erstellt. Zunächst wird das Tumervolumen in das klinische Zielvolumen (CTV) vergrößert, um beispielsweise den im CT nicht sichtbaren Befall des umliegenden Gewebes mit einzelnen Tumorzellen einzuschließen. Auf Basis des klinischen Zielvolumens wird das Planungszielvolumen (PTV) konstruiert, um Unsicherheiten, die durch Unterschiede der Patientenlage im CT und bei den Bestrahlungssitzungen auftreten, zu berücksichtigen. Letztlich legt der Arzt eine mit der Behandlung zu erzielende Dosis für das Planungszielvolumen fest, die Dosis im Planungsvolumen spielt eine untergeordnete Rolle, da dieses Volumen nur definiert wird, um die Abdeckung des klinischen Zielvolumens zu garantieren. Nach der Definition des Zielvolumens legt ein Medizinphysiker unter Berücksichtigung der Anatomie, der Risikoorgane und der Lage des Tumors die Einstrahlrichtungen fest.

Mit Hilfe des Bestrahlungsplanungsprogramms TRiP (TReatment planning for Particles) (Jäkel et al. 2001b; Krämer et al. 2000; Krämer & Scholz 2000) werden in einem ersten Schritt für jede Einstrahlrichtung die zur Tumorabdeckung notwendigen Energieschichten festgelegt. Innerhalb jeder Schicht werden die Positionen der Rasterpunkte mit einem regelmäßigen Abstand festgelegt. Typischerweise haben die Rasterpunkte einen Abstand von 2 mm bei einer Strahlhalbwertsbreite von 6 mm. Je nach Größe des Tumors umfasst der Bestrahlungsplan mehrere Tausend bis einige Zehntausend Rasterpunkte. In einem zweiten Schritt wird dann die Optimierung durchgeführt, bei der die Teilchenzahl jedes einzelnen Rasterpunktes so bestimmt wird, dass die gewünschte RBW-gewichtete Dosisbelegung des Tumors erzielt wird (Krämer & Scholz 2000). Durch den Einsatz von intensitätsmodulierter Partikeltherapie (IMPT)

kann ohne Verluste bei der Tumordosis die Schonung der Risikoorgane verbessert werden (Gemmell et al. 2008b; Lomax 1999; Wilkens & Oelfke 2005).

Aus der Optimierung ergibt sich die Dosisverteilung. Auf Details der absorbierten und RBW-gewichteten Dosisberechnung wird in Kapitel 4 eingegangen, wenn die in dieser Arbeit entwickelte Dosisberechnung für bewegte Zielvolumina erklärt wird. An dieser Stelle soll lediglich eine Übersicht über die benötigten Eingangsdatensätze gegeben werden. Für die Optimierung und die Berechnung der absorbierten Dosis sind dies:

- Eine Tabelle zur Konversion der HU-Werte in die wasseräquivalente Dichte. Diese wird zur Berechnung der Teilchenreichweite und Energieabsorption benötigt.
- Tiefendosisverteilungen für verschiedene Energien

Zur Berechnung der RBW-gewichteten Dosis sind zusätzlich erforderlich:

- Normierte Teilchenspektren dN/dE für verschiedene Anfangsenergien als Funktion von Teilchensorte, -energie und Tiefe. Diese Tabellen dienen zur Bestimmung der Zusammensetzung des auf Grund der Fragmentierung gemischten Teilchenstrahlfeldes.
- LET-Werte für verschiedene Teilchensorten und -energien. Die LET-Werte bestimmen maßgeblich den biologischen Effekt des gemischten Teilchenstrahlfeldes.
- RBW-Tabellen für Einzelteilchendurchgänge für verschiedene Gewebesorten zur Berechnung des biologischen Effekts. An der GSI werden die RBW-Werte auf der Basis des Local-Effect-Modells bestimmt, es könnten jedoch auch andere Modelle herangezogen werden.

Nach der Dosisberechnung wird die Eignung des Plans für eine erfolgreiche Behandlung überprüft und gegebenenfalls abgeändert, d.h. andere Optimierungsparameter oder andere Einstrahlrichtungen gewählt.

2.1.6 Klinische Ergebnisse

Seit Ende 1997 wurden insgesamt 440 Krebspatienten an der GSI mit Kohlenstoffionen behandelt. Dabei handelte es sich hauptsächlich um Patienten mit Schädelbasistumoren, die eine hohe Strahlenresistenz aufweisen. Die Indikationen für die Behandlung waren zum Teil Primärtumoren aber auch lokale Rezidive⁶ nach vorangegangenen Bestrahlungen (Debus et al. 2000). Die Behandlung erfolgte zum Teil in Kombination mit einer Operation zur Verkleinerung des Tumorumfanges oder in Kombination mit einer Photonenstrahlentherapie. Die mediane Gesamtdosis betrug für zwei sehr häufig behandelte Tumorarten, den Chondrosarcomen und den Chordomen, 60 CGE (Cobalt

⁶ Wiederauftreten eines bereits behandelten Tumors

Gray Equivalent) bei einer wöchentlichen Fraktionierung⁷ von 7x3 CGE (Schulz-Ertner et al. 2007a). Mittels stereotaktischer Lagerung (Hartmann et al. 1994; Hof et al. 2004) und einem dedizierten Positionierungsprotokoll konnte eine präzise Positionierung des Patienten während der Bestrahlungssitzungen im Millimeterbereich erzielt werden (Karger et al. 2001).

Typisch für die Behandlung mit Kohlenstoffionen ist ein schnelles radiologisches und klinisches Ansprechen der Tumoren (Debus et al. 2000). Für Chordome und Chondrosarcome erwies sich die Behandlung mit Kohlenstoffionen als effektive Therapie mit hohen lokalen Tumorkontrollraten und geringen Nebenwirkungen, die vergleichbare oder bessere Ergebnisse als andere Therapien erzielt (Schulz-Ertner et al. 2007b; Schulz-Ertner et al. 2007a). So betrug das Überleben nach 5 Jahren für Chordoma-Patienten 90 % und für Chondrosarcoma-Patienten 98 %.

2.2 Bestrahlung bewegter Zielvolumina

2.2.1 Tumorbewegung und Bewegungsverfolgung

Die Bewegungen eines Tumors kann man in patientenbezogene, inter- und intrafraktionelle Bewegungen einteilen (Langen & Jones 2001). Zur ersten Kategorie gehören Änderungen der Tumorposition auf Grund einer Änderung in der Patientenhaltung, beispielsweise beim Übergang von einer liegenden in eine sitzende Position. Aber auch vermeintlich kleine Änderungen wie beim Übergang von angelegten Armen zu über Kopf gekreuzten Armen können die Position von Brusttumoren deutlich verändern. Interfraktionelle Bewegungen sind Veränderungen der Tumorposition zwischen zwei Fraktionen, d.h. zwischen zwei Bestrahlungssitzungen. Ein typisches Beispiel hierfür sind Tumoren in der Prostata, deren Position von der Füllung der Harnblase und des Darms abhängt (Buchali et al. 1999). Diese ändert sich über Stunden und von Tag zu Tag, weshalb teilweise eine gezielte Befüllung der Blase vorgenommen wird (Stasi et al. 2006) oder ein Darmballon zum Einsatz kommt (Bastash et al. 2006; Teh et al. 2001). Intrafraktionelle Bewegungen sind Veränderungen der Tumorposition während einer Fraktion, d.h. schnellere Änderungen im Sekunden- oder Minutenbereich. Hierzu zählen auch die periodische Bewegung im Thorax und Abdomen, die durch den Herzschlag und die Atmung induziert werden. Die Untersuchungen dieser Arbeit zielen in der Hauptsache auf intrafraktionelle Atmungsbewegungen wie die von Lungentumoren, sind aber nicht auf diese beschränkt.

⁷ In der Strahlentherapie wird die Gesamtdosis meist in mehreren Bestrahlungssitzungen, üblicherweise 30 Fraktionen in 6 Wochen, so genannten Fraktionen, appliziert. Dies wird zum Nutzen der Risikoorgane gemacht, die sich auf Grund der geringeren Dosisbelegung im Vergleich zum Tumor in den Bestrahlungspausen besser erholen können als der Tumor.

Quantitativ wurde die Bewegung von Lungentumoren in mehreren Studien untersucht (Erridge et al. 2003; Seppenwoolde et al. 2002; Shirato et al. 2004). Dabei lassen sich folgende Trends ausmachen:

- Die Bewegung in der kraniokaudalen⁸ Richtung ist mit etwa 12 mm am größten.
- Lungentumoren im unteren Teil der Lunge bewegen sich deutlich mehr als Tumoren im oberen Teil der Lunge.
- Tumoren, die an festen Strukturen wie den Wirbeln oder der Brustwand anliegen, bewegen sich kaum.
- Etwa bei der Hälfte der Patienten weist die Bewegungstrajektorie des Tumors eine Bahn mit Hysterese auf.

Zur Erfassung der Bewegung wird meist die Atmung über eine Ersatzgröße gemessen, wofür verschiedene Systeme benutzt werden. Verbreitet ist das RPM-System⁹, das die Bewegung eines Infrarot-Licht reflektierenden Markerblocks, der auf die Bauchdecke des Patienten gelegt wird, über eine Kamera misst. Ein weiteres System ist der Anzai-Gürtel¹⁰, der über einen Drucksensor in einem Gürtel ebenfalls die Bewegung der Bauchdecke misst. Im Unterschied zu den beiden vorgenannten Systemen erlaubt Gate RT¹¹ mit Hilfe von Stereokameras die Messung an mehreren Punkten der Patientenoberfläche (Bert et al. 2004).

Um die Organbewegungen direkt zu verfolgen, kann man den Patienten mehrfach pro Sekunde mit Röntgenstrahlen durchleuchten und die Bewegung des Tumors durch schnelle Bildverarbeitung analysieren (Berbeco et al. 2004; Lin et al. 2008; Seppenwoolde et al. 2002; Shimizu et al. 2000). Bei diesem als Fluoroskopie bekannten Verfahren werden häufig kleine Goldkügelchen am oder in der Nähe des Tumors implantiert, um den Kontrast zu erhöhen und die Dosisbelastung durch die Fluoroskopie zu vermindern.

Die Vermeidung der Strahlenbelastung motiviert den Einsatz von implantierten Transpondern¹², deren Position in 3D über elektromagnetische Wechselwirkung bestimmt wird (Low et al. 2004; Seiler et al. 2000).

In Ergänzung zu diesen Bemühungen, die Bewegung zu messen, wird die Vorhersage von Tumorbewegungen in mehreren Gruppen untersucht (Ren et al. 2007; Sharp et al. 2004; Vedam et al. 2004).

⁸ Schädel-Fuß-Richtung

⁹ Real-time position management, Varian Medical Systems Inc., Palo Alto, USA

¹⁰ Typ: AZ-733V, Anzai Medical, Tokyo, Japan

¹¹ Vision RT Ltd, London, England

¹² Calypso Medical Technologies Inc., Seattle, USA

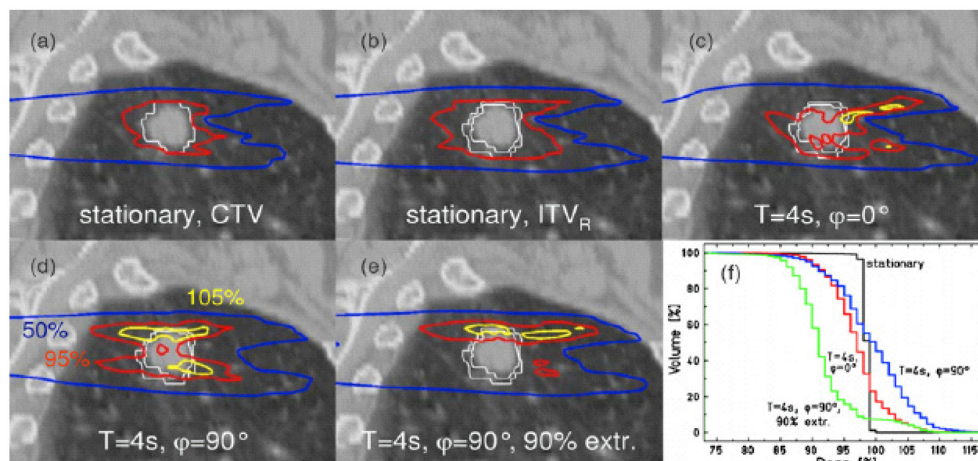


Abbildung 2.12: Interplay Effekt bei simulierten Bestrahlungen auf der Basis von Patientendatensätzen. Die Bilder a) und b) stellen Dosisverteilungen für den Fall ohne Bewegung dar. c) bis e) repräsentieren Bestrahlungssimulationen mit Bewegung, die je nach Anfangsbedingungen zu verschiedenen Ergebnissen führen. Bild f) zeigt die zugehörigen Dosis-Volumen-Histogramme.

Beim Cyberknife¹³ (Adler et al. 1999; Schweikard et al. 2000; Schweikard et al. 2004; Schweikard et al. 2005), dem einzigen System, das bewegungskompensierte Photonenbestrahlungen klinisch anwendet, wird externe Bewegungsmessung durch einen Infrarotmarker mit Fluoroskopiedaten korreliert. In der Zeit zwischen zwei Röntgenaufnahmen wird zur Kompensation das externe Signal gemäß der Korrelation auf die interne Bewegung übertragen.

2.2.2 Bestrahlung bewegter Tumoren – Stand der Technik

Die Bestrahlung bewegter Tumoren bedarf eines sorgfältigen Bewegungsmanagements (Langen & Jones 2001). In dem Report 62 der ICRU (ICRU 1999) wird die Konstruktion eines internen Zielvolumens (ITV) zur Berücksichtigung der Tumorbewegung beschrieben. Bei der Konstruktion des ITV werden zusätzliche Sicherheitssäume verwendet, um die physiologischen Bewegungen und Veränderungen in Größe, Form und Position des Tumors zu berücksichtigen und den Tumor während des gesamten Bewegungszyklus zu bestrahlen. Die Sicherheitssäume können auf statistisch ermittelten Bewegungsamplituden beruhen (Herk et al. 2000) oder individuell angepasst werden (Engelsman et al. 2006; Rietzel et al. 2006). Sie gewährleisten die geplante Dosisbelegung des CTV, führen aber auch zur erhöhten Bestrahlung von Normalgewebe. Das ITV-Konzept wird sowohl bei der herkömmlichen Photonentherapie als auch bei der Teilchentherapie mit passiver Strahlapplikation benutzt.

¹³ Accuray Inc., Sunnyvale, USA

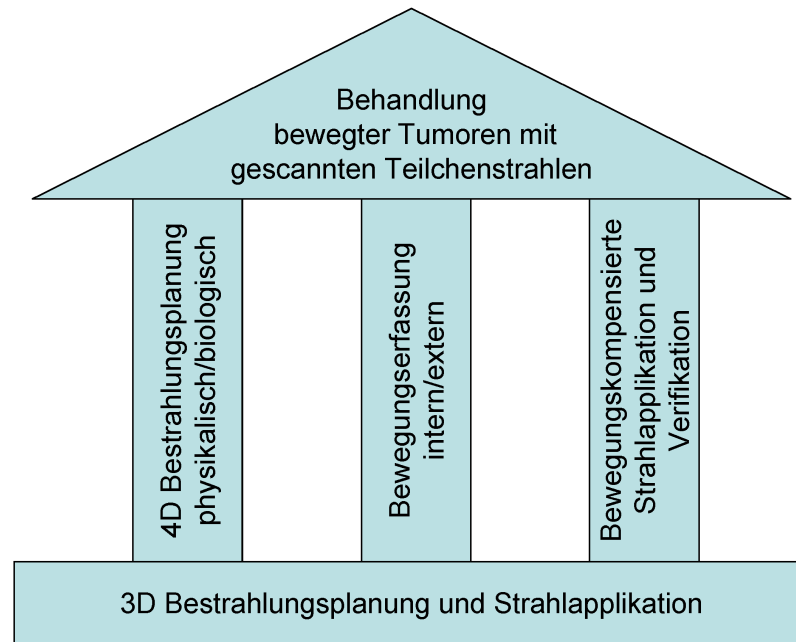


Abbildung 2.13: Das Konzept zur Behandlung bewegter Tumoren stützt sich auf drei Säulen und ruht auf dem Fundament der 3D Therapie von stationären Tumoren. Der Fokus dieser Arbeit ist die Erweiterung der 4D Bestrahlungsplanung zur Berechnung der RBW-gewichteten Dosis für bewegte Zielvolumina sowie der Verifikation der bewegungskompensierten Strahlapplikation mittel biologischer Dosimetrie.

Mit dem Ziel, die notwendigen Sicherheitssäume und damit die Strahlenbelastung im gesunden Gewebe zu reduzieren, wird auch die in Kapitel 1 beschriebene unterbrochene Bestrahlung eingesetzt (Minohara et al. 2000; Ohara et al. 1989), bei der typischerweise nur während der Phase des Ausatmens bestrahlt wird und zusätzliche Sicherheitssäume nur die Restbewegung während dieser Phase berücksichtigen müssen. Bei der Behandlung von Lungentumoren mit aufgestreuten und passiv angepassten Kohlenstoffionen in Japan wurden mit unterbrochener Bestrahlung bereits sehr gute klinische Ergebnisse mit spezifischen Überlebensraten um die 70 % erzielt (Miyamoto et al. 2007a; Miyamoto et al. 2007b).

Um die notwendigen Sicherheitssäume weiter zu verkleinern, wurde in der Photonentherapie mit Linearbeschleunigern in einigen Gruppen die bewegungskompensierte Bestrahlung experimentell erforscht (McMahon et al. 2008; McQuaid & Webb 2006; Sawant et al. 2008). Hierbei wird das Strahlungsfeld während der Bestrahlung dynamisch an die Tumorposition angepasst. In (Wilbert et al. 2008) wird von einer robotischen Patientencouch berichtet, die beweglich gelagert ist, und Tumorbewegungen durch Veränderung der Couchposition ausgleichen soll. Schließlich steht mit dem Cyberknife (Brown et al. 2007b; Brown et al. 2007a) ein kommerziell erhältlicher Linearbeschleuniger zur Verfügung, der an einem beweglichen Roboterarm befestigt ist und dessen Position während der Behandlung an die Tumorposition angepasst wird.

Die Behandlung bewegter Tumoren mit gescannten Teilchen stellt eine besondere Herausforderung dar. Auf Grund des so genannten Interplay-Effekts (Phillips et al. 1992) ist eine Behandlung auf der Basis eines ITV, d.h. mit vergrößerten Sicherheitssäumen, nicht möglich. Das Wechselspiel zwischen Strahlbewegung und Atembewegung führt zu Über- und Unterdosierungen im gesamten Bereich des ITV. Abbildung 2.12 zeigt diesen Sachverhalt anhand eines Patientenbeispiels. Der Interplay-Effekt wurde an der GSI experimentell untersucht (Bert et al. 2008b) und es hat sich gezeigt, dass die entstehenden Dosismuster unter anderem sehr sensitiv von der Amplitude, Periode und Anfangsphase der Bewegung abhängen. Der Einfluss des Effektes lässt sich durch eine Erhöhung der Überlagerung der Einzelstrahlen vermindern, d.h. durch Verkleinern des Abstandes der Rasterpunkte und Vergrößern der Strahlhalbwertsbreiten, allerdings führt dies nur für sehr kleine Bewegungsamplituden zu einer akzeptablen Dosisbelegung. Wegen des Interplay-Effektes müssen andere Bestrahlungstechniken, wie etwa unterbrochene oder bewegungskompensierte Bestrahlung in Betracht gezogen werden.

2.2.3 Konzept der GSI

Die GSI setzt bei der Umsetzung der Behandlung bewegter Tumoren auf die Entwicklung der unterbrochenen und der bewegungskompensierten Bestrahlung. Ziel ist die Minimierung der benötigten Sicherheitssäume und damit die größtmögliche Schonung gesunden Gewebes, die in einer Planungsstudie für einige Patientenbeispiele untersucht wurde (Bert 2006). Die unterbrochene Bestrahlung wurde experimentell untersucht (Bert et al. 2008a). Hierbei konnte die prinzipielle Durchführbarkeit von unterbrochenen Bestrahlungen mit gescannten Kohlenstoffstrahlen demonstriert und Parameter für eine homogene Dosisbelegung in Abhängigkeit von Restbewegung des Zielvolumens, Rasterpunktastand und Halbwertsbreite des Strahls ermittelt werden.

Schwerpunkt der Medizin-Physik-Forschung an der GSI bildet die Entwicklung von bewegungskompensierter Bestrahlung. Auf der Basis der Erfahrung mit gescannten Strahlen bei fixierten Zielvolumina sind hierzu wie in Abbildung 2.13 gezeigt die Erforschung und Entwicklung von drei Themenfeldern notwendig: Bewegungserfassung, 4D Bestrahlungsplanung sowie bewegungskompensierte Strahlanwendung und Dosisverifikation.

Die Bewegungserfassung kann nur in einem klinischen Umfeld erforscht werden, da hierzu die Messungen mit den in Abschnitt 2.2.1 genannten Systemen zur Bewegungserfassung durchgeführt werden müssen, um die klinische Verwendung der Systeme für bewegungskompensierte Bestrahlungen zu demonstrieren. Kürzlich wurde von P. Steidl an der GSI in Kooperation mit der Uniklinik Heidelberg eine Doktorarbeit zur Untersuchung von Systemen zur Bewegungserfassung begonnen.

Die vorliegende Dissertationsschrift leistet einen Beitrag zu den Themenfeldern 4D Bestrahlungsplanung sowie bewegungskompensierte Strahlanwendung und Dosisverifikation, die in ihren Grundzügen durch die vorangegangenen Doktorarbeiten

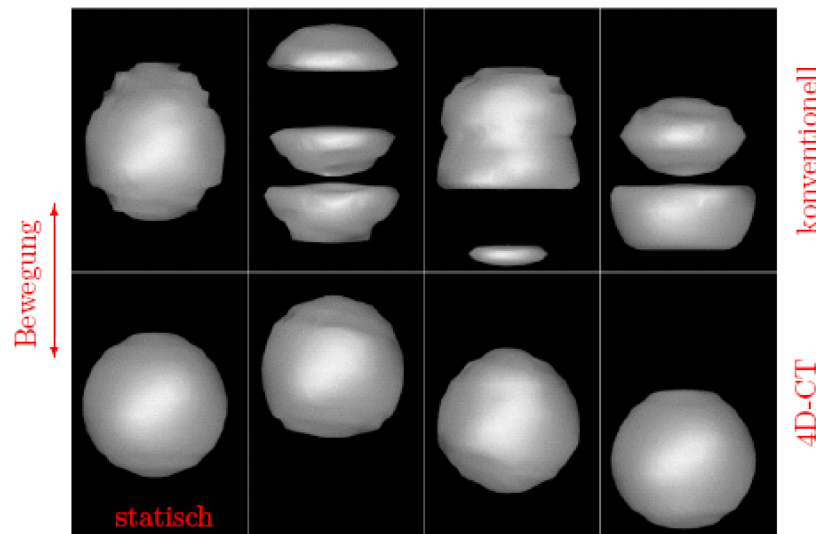


Abbildung 2.14: 4D-CT einer Kugel. Die erste Zeile enthält CTs nach herkömmlicher Rekonstruktion, die im Ergebnis durch die Überlagerung von Scanbewegung des CT und Objektbewegung zu Artefakten führt. In der unteren Zeile finden sich neben einer statischen Referenzaufnahme (links) die Ergebnisse eines 4D-CT nach zeitlich aufgelöster Bildrekonstruktion. Bild aus (Rietzel et al. 2005).

von S.O. Grözinger und Ch. Bert bearbeitet wurden, allerdings mit anderen Schwerpunkten. Diese werden in den beiden folgenden Abschnitten erläutert.

2.2.4 4D Bestrahlungsplanung

Das Konzept für die 4D Bestrahlungsplanung für gescannte Teilchenstrahlen nach (Bert 2006) und (Bert & Rietzel 2007) basiert wesentlich auf zeitlich aufgelösten CT-Daten, dem so genannten 4D-CT und nicht-rigiden Transformation.

Bei einem 4D-CT wird die Anatomie des Patienten in der Regel über mehrere Atemzyklen hinweg gescannt. Die Atembewegung wird zeitlich korreliert durch eines der in Abschnitt 2.2.1 genannten Systeme gemessen, so dass die CT-Rohdaten bei der Rekonstruktion einzelnen Bewegungsphasen zugeordnet werden können (Ford et al. 2003; Keall 2004; Rietzel et al. 2005; Vedam et al. 2003). So entsteht wie in Abbildung 2.14 dargestellt pro Bewegungsphase ein 3D-Datensatz, dessen einzelne Schichten alle zur gleichen Bewegungsphase gehören, aber nicht zum gleichen Zeitpunkt aufgenommen wurden.

Nicht-rigide Registrierungen ermöglichen die Identifizierung anatomisch gleicher Punkte in verschiedenen Phasen des 4D-CT (Brock et al. 2006; Kessler 2006; Rietzel & Chen 2006). Im Ergebnis liefern sie eine Transformationsvorschrift, die beschreibt, wie man die Voxel einer CT-Phase in eine andere CT-Phase überführen kann. Meist wird hierbei eine CT-Phase als Referenzphase deklariert und die Transformationen der anderen Phase bezüglich dieser Referenz berechnet. Die Referenzphase ist häufig die

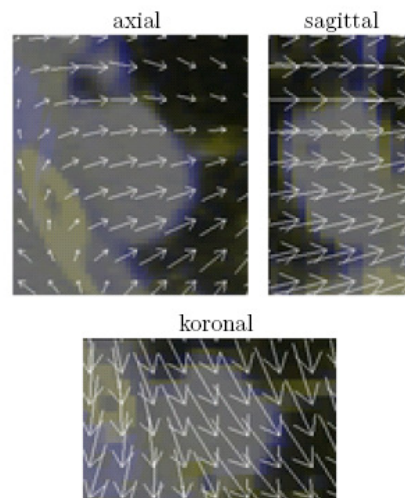


Abbildung 2.15: Nichtrigide Transformation als Vektorfeld über der Anatomie. Sie erlauben die Beschreibung lokaler Änderungen der Anatomie wie sie in der Lunge im Verlauf eines Atemzyklus auftreten. Sie liefern eine Transformationsvorschrift für die Überführung von Punkten aus einer CT-Phase in die Referenzphase.

Phase während der Ausatmung. Nicht-rigide Transformationen kann man beispielsweise wie in Abbildung 2.15 gezeigt durch ein Vektorfeld darstellen.

Zur 4D Bestrahlungsplanung wird anhand der Referenzphase des 4D-CT zunächst ein Referenzbestrahlungsplan optimiert. Wie in der 3D Planung entsteht dabei ein Feld mit Schichten gleicher Reichweite und Rasterpunkten in einem regelmäßigen Abstand. Angewendet auf die Referenzphase des 4D-CT erzeugt das Feld eine homogene Dosisverteilung. Als nächstes wird für eine bewegungskompensierte Bestrahlung eine so genannte Kompensationstabelle berechnet. Diese enthält für jeden Rasterpunkt der Referenzphase einen Korrekturvektor pro CT-Phase. Der Korrekturvektor gibt an, um wie viel die Position des durch den Rasterpunkt beschriebenen Strahls angepasst werden muss, damit sein Bragg-Maximum in der jeweiligen CT-Phase an derselben anatomische Stelle landet. Wie in Abbildung 2.16 dargestellt, geben dabei die ersten beiden Einträge des Korrekturvektors die notwendige laterale Verschiebung der Strahllage an. Der dritte Eintrag enthält eine Reichweitenkorrektur, um die das Bragg-Maximum verschoben werden muss. Die Kompensationstabelle wird, wie im nachfolgenden Abschnitt gezeigt, bei einer bewegungskompensierten Bestrahlung dazu verwendet, um bei der Bestrahlung eines Rasterpunktes anhand der aktuellen Bewegungsphase und des aktuellen Rasterpunktes die notwendige Anpassung der Strahlposition abzulesen.

Zur 4D Bestrahlungsplanung gehört neben der Bestimmung der Kompensationstabelle auch die Berechnung der Dosis für bewegte Zielvolumina. In (Bert 2006) wird hierzu ein Verfahren zur Berechnung der absoluten Dosis beschrieben. Dieses wird an späterer

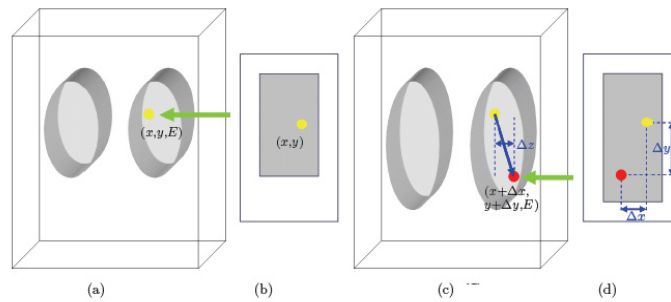


Abbildung 2.16: Berechnung eines Kompensationsvektors. (a,b) Der für die Referenzphase optimierte Rasterpunkt (x, y, E) führt zur Bestrahlung eines Punktes in der Referenzphase mit dem Bragg-Maximum. (c) Dieser Punkt befindet sich in einer anderen CT-Phase an einer veränderten Position. Um das Bragg-Maximum in dieser neuen Position zu platzieren, muss die Strahlreichweite geometrisch um Δz verändert und (d) die Strahlage in lateraler Richtung um $(\Delta x, \Delta y)$ verschoben werden.

Stelle in Kapitel 4 detailliert erklärt, wenn die in dieser Arbeit entwickelte Erweiterung zur Berechnung der RBW-gewichteten Dosis unter Bewegungseinfluss erläutert wird.

Da durch die Anpassung der Strahlposition der Strahlweg verändert wird, kommt es auch zu einer Veränderung der Dosisdeposition im proximalen Bereich des Tumors, d.h. die Vorbestrahlung des proximalen Tumorbereichs durch Strahlen hoher Energie ändert sich. Daher wurde die 4D Bestrahlungsplanung um eine Vorbestrahlungskorrektur erweitert, um bei der Applikation der Einzelstrahlen die Teilchenzahl anzupassen und Fehldosierungen zu vermindern.

2.2.5 Das Kompensationssystem

Zur Durchführung einer bewegungskompensierten Bestrahlung muss die Strahlposition in 3D angepasst werden, d.h. es muss sowohl die laterale Strahlage als auch die Strahlreichweite bei Bedarf gegenüber dem Referenzplan angepasst werden. Aufbauend auf dem Prototyp zur Anpassung der Strahlposition (Grözing 2004), wurde parallel zu dieser Arbeit ein integriertes Bewegungskompensationssystem geschaffen, das voll in das Therapiekontrollsystem eingebunden ist (Saito et al. 2009). Sein schematischer Aufbau ist in Abbildung 2.17 gezeigt. Die Anpassung der lateralen Strahlage erfolgt über die Scannermagnete und die Anpassung der Strahlreichweite durch ein verfahrenbares Doppelkeilsystem veränderlicher Dicke. Im Folgenden werden die einzelnen Komponenten mit Hinblick auf die in (Saito et al. 2009) dargestellten Ergebnisse genauer beschrieben.

Bewegungserfassung: Bei der Wahl des Sensors zur Bewegungserfassung ging es darum, einen verlässlichen sowie präzisen Messsensor einzusetzen, der vorrangig für den Funktionstest des Kompensationssystems geeignet ist und weniger für eine

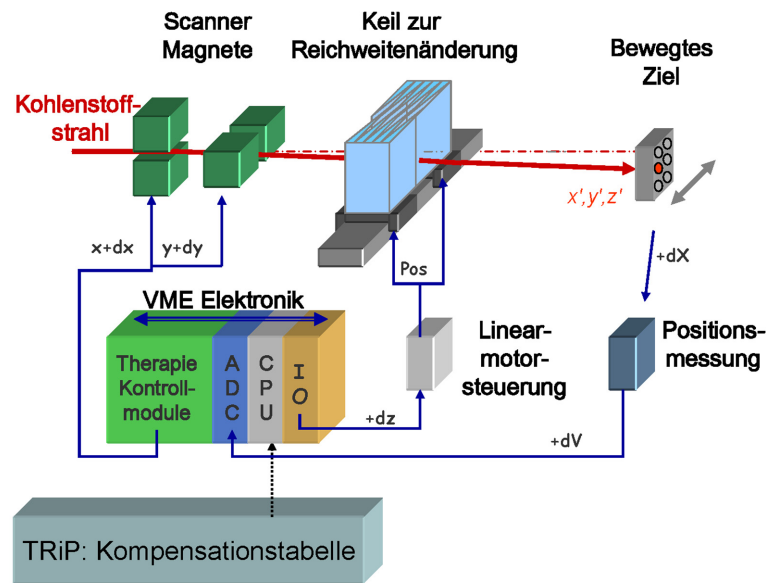


Abbildung 2.17: Schematischer Aufbau des Kompensationssystems. Nähere Erläuterungen im Text. Bild nach N. Saito.

realistische Messmethode für Patienten. Die Wahl fiel auf einen Lasersensor¹⁴, der die Position des Zielobjekts mittels Triangulation mit einer Rate von etwa 1 kHz in einen analogen Spannungswert ausgibt. Das Spannungssignal des Sensors wird durch einen Analog-Digitalkonverter¹⁵ umgewandelt. Für zukünftige Anwendungen ist das System an dieser Stelle flexibel konstruiert, um klinisch nutzbare Bewegungserfassungssysteme integrieren zu können.

Kompensationsmodul: Das Kompensationsmodul bestimmt aus der gemessenen Position den notwendigen Korrekturvektor. Hierzu stehen zwei mögliche Modi zur Verfügung, nämlich direkte Kompensation und Kompensation mit einer Korrekturtabelle:

- Bei der direkten Kompensation wird die Position über analytische Formeln in einen Korrekturvektor umgerechnet. Dies ist beispielsweise bei einem experimentellen Aufbau möglich, in dem Materialien einfacher geometrischer Form und bekannter Dichte verwendet werden.
- Bei der Kompensation über eine Korrekturtabelle wird die gemessene Position einer bestimmten Bestrahlungsphase zugeordnet und der gültige Korrekturvektor aus einer Korrekturtabelle abgelesen, die zuvor mit TRiP, wie in Abschnitt 2.2.4 beschrieben, nach Bert & Rietzel berechnet und vor Bestrahlungsbeginn eingelesen wurde.

¹⁴ Typ: OD100-35P840, SICK Vertriebs-GmbH, Düsseldorf, Deutschland

¹⁵ Typ: VMOD-12E16, Janz Computer AG, Paderborn, Deutschland

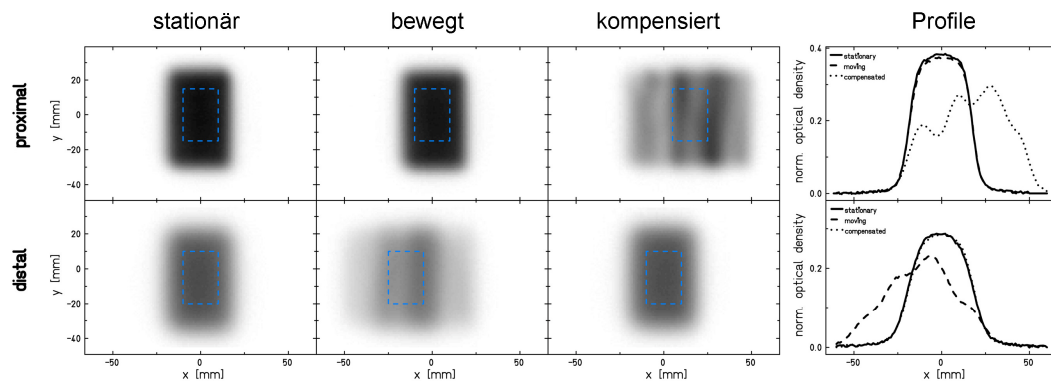


Abbildung 2.18: Filmschwärzungen für eine Bestrahlung, die stationär, ohne Bewegungskompensation und mit Bewegungskompensation durchgeführt wurde. In den 2D-Verteilungen und den Profilen ergeben sich deutliche Unterschiede zwischen stationärer Referenz und Bestrahlung ohne Bewegungskompensation, während bei bewegungskompensierter Bestrahlung die gleiche Homogenität erzielt wird. Bild aus (Bert et al. 2007).

Während der Bestrahlung addiert das Kompensationsmodul die beiden Werte des Korrekturvektors zur lateralen Anpassung der Strahllage zu den Sollpositionen des Referenzplans und übergibt diese an die Magnetsteuerung, den SAM¹⁶ S. Der Korrekturwert zur Anpassung der Strahlreichweite wird vom Kompensationsmodul über ein IO-Modul¹⁷ an die Motorsteuerung des Doppelkeilsystems gesendet.

Subsystem laterale Kompensation: Der SAM S steuert die Scannermagnete so an, dass der Strahl entsprechend der Bewegung geführt wird. Detaillierte Messungen der Latenzzeiten des Signalweges, beginnend von der Bewegungserfassung über die Digitalisierung und Verarbeitung im Kompensationsmodul, führen auf eine mittlere Antwortzeit von 1 ms (Saito et al. 2009). Diese ist klein gegen die mittlere Bestrahlungsdauer eines Rasterpunktes von 10 ms. Messungen der Ortsgenauigkeit bei der lateralen Anpassung der Strahllage ergaben einen Wert von $0,04 \pm 0,16$ mm (Saito et al. 2009). Bestrahlungen von Filmen mit und ohne Bewegungskompensation führen auf die in Abbildung 2.18 gezeigten Ergebnisse im Vergleich zu einer statischen Referenzbestrahlung. Schwärzungsverteilungen und Profile ergeben auch hier nur sehr geringe Unterschiede zwischen Referenzbestrahlung und bewegungskompensierter Bestrahlung. Die Qualität von Bestrahlungen mit rein lateraler Anpassung der Strahllage ist damit Äquivalent zu der Qualität stationärer Referenzbestrahlungen.

Subsystem longitudinale Kompensation: Die Änderung der Strahlreichweite wird durch das in Abbildung 2.19 dargestellte Doppelkeilsystem bewirkt. Durch die

¹⁶ SAM=Steuer und Auslesemodul

¹⁷ Typ: VMOD-TTL/O, JANZ Computer AG, Paderborn, Deutschland

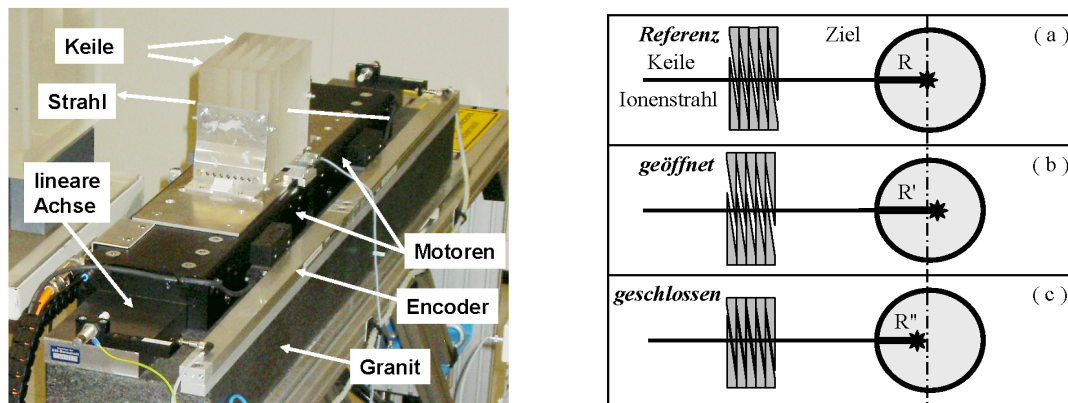


Abbildung 2.19: Fotografische Abbildung des Doppelkeilsystems mit den Motoren und der Halterung (links). Die Funktionsweise des Keilsystems ist rechts dargestellt und wird im Text erklärt. Bilder aus (Saito et al. 2009).

Verschiebung von paarweise angeordneten, keilförmigen Absorbern kann der Strahlweg im Absorbermaterial gegenüber der Referenzstellung erhöht oder vermindert werden. Wie in Abbildung 2.19 (rechts) gezeigt, verändert sich damit die Strahlreichweite im Zielvolumen. In der gegenwärtigen Konfiguration, die für die in Kapitel 5 beschriebenen Experimente optimiert wurde, besteht das Doppelkeilsystem aus 10 paarweise angeordneten PMMA-Absorberkeilen, die bei einer minimalen Fläche homogenen Überlapps von $80 \times 150 \text{ mm}^2$ eine wasseräquivalente Reichweitenkorrektur von $\pm 10 \text{ mm}$ erlauben. Die Anbindung an das Therapiekontrollsystem ist so gestaltet, dass die Motorsteuerung¹⁸ nach der Übertragung des Korrekturwertes für die Strahlreichweite die entsprechende, neue Motorposition errechnet. Die Motorposition wird dann mit Hilfe von Encodern, die eine Ortsauflösung von $50 \mu\text{m}$ haben, bei einer Maximalbeschleunigung von $8 g$ (achtfache Erdbeschleunigung) angefahren. Die Latenzzeit des Systems zur Reichweitenkorrektur ist im Wesentlichen durch die mechanische Beweglichkeit des Doppelkeilsystems bestimmt. Sie ist abhängig von der Länge des notwendigen Fahrweges und beträgt beispielsweise für eine Änderung der wasseräquivalenten Reichweite von 5 mm $16 \pm 2 \text{ ms}$ (Saito et al. 2009). Des Weiteren benötigt die Motorsteuerung zur Verarbeitung der Signale eine Zeit von $11 \pm 2 \text{ ms}$ (Saito et al. 2009), welche unabhängig vom Fahrweg ist. Messungen der Position des Bragg-Maximum bei Bestrahlung mit Reichweitenkompensation im Vergleich zur stationären Referenzposition sind in Abbildung 2.20 gezeigt und ergaben eine Ortsgenauigkeit innerhalb von $0,25 \text{ mm}$ (Bert et al. 2009b).

Vorhersage der Bewegung: Um den Effekt der Latenzzeiten, die bei der Reichweitenkorrektur auftreten, zu minimieren, kann das Kompensationsmodul die Korrekturvektoren unter Berücksichtigung einer Bewegungsvorhersage ermitteln. Der Vorhersagezeitraum kann für die beiden Subsysteme zur lateralen und longitudinalen

¹⁸ Typ: Tuba A12/230Q, Elmo Motion Control Ltd., Petach-Tikva, Israel

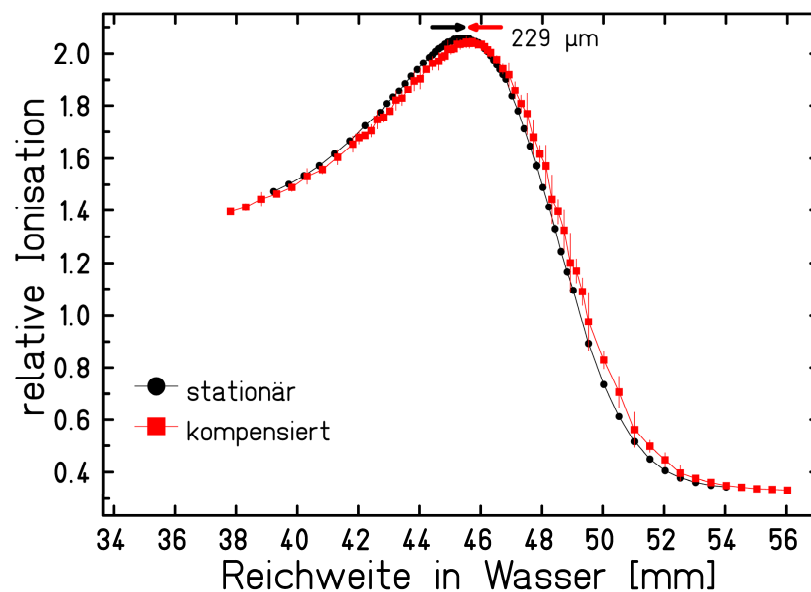


Abbildung 2.20: Messung der Position des Bragg-Maximum für stationäre Referenz und bei Bestrahlung mit Reichweitenkompensation. Bild aus (Bert et al. 2009b).

Kompensation getrennt festgelegt werden. Da die benötigten Vorhersagezeiträume wie oben beschrieben im Millisekundenbereich liegen und damit klein im Vergleich zu typischen Bewegungsperioden von einigen Sekunden sind, wird zur Vorhersage eine einfache lineare Extrapolation der von der Bewegungserfassung ermittelten Trajektorie benutzt. Es können aber auch andere Modelle zur Bewegungsvorhersage (Murphy & Dieterich 2006; Santhanam et al. 2008) verwendet werden.

Mit dem Kompensationssystem wurde parallel zu dieser Arbeit ein Werkzeug geschaffen, dessen Subsysteme zur lateralen und longitudinalen Bewegungskompensation verlässlich und mit der für die Strahlentherapie notwendigen Präzision arbeiten. Um die Eignung des Systems für volle bewegungskompensierte Bestrahlungen mit einer Anpassung der Strahlposition in 3D zu überprüfen, muss noch eine Dosimetrie der absoluten und RBW-gewichteten Dosis durchgeführt werden. In (Bert et al. 2009b) wird von Experimenten zur Verifikation der absoluten Dosis mit einem Array von Ionisationskammern (Karger et al. 1999) berichtet. Hier wurde eine sehr gute Übereinstimmung der unter Bewegungskompensation ermittelten Dosiswerte relativ zu stationären Referenzbestrahlungen gemessen und eine mittlere Differenz (Standardabweichung) von 0.3% (1.7%) für das Zielvolumen ermittelt. Die biologische Dosimetrie zur Verifikation der RBW-gewichteten Dosis ist Thema der vorliegenden Arbeit und wird in Kapitel 5 beschrieben.

3 Entwicklung eines Bewegungsphantoms zur Bestimmung des Zellüberlebens

| | | |
|---------|---|----|
| 3.1 | Das biologische Bewegungsphantom | 41 |
| 3.1.1 | Zellkultivierung in den MicroWell-Platten..... | 41 |
| 3.1.1.1 | Die Zellen | 41 |
| 3.1.1.2 | Die MicroWell-Platte..... | 41 |
| 3.1.1.3 | Tests zur Charakterisierung der MicroWell-Platte | 42 |
| 3.1.1.4 | Protokoll zur Messung des Zellüberlebens mit der MicroWell-Platte | 43 |
| 3.1.2 | Der Probenbehälter | 47 |
| 3.1.2.1 | Aufbau | 47 |
| 3.1.2.2 | Bestückungsprotokoll | 49 |
| 3.1.2.3 | Testbestrahlung eines stationär gelagerten Probenbehälters | 50 |
| 3.1.3 | Der Bewegungstisch | 50 |
| 3.1.3.1 | Aufbau | 50 |
| 3.1.3.2 | Bewegungserfassung | 50 |
| 3.2 | Experimentelle Validierung des Systems | 51 |
| 3.2.1 | Versuchsidee | 51 |
| 3.2.2 | Material und Methoden..... | 51 |
| 3.2.2.1 | Aufbau | 51 |
| 3.2.2.2 | Bestrahlungsplanung..... | 52 |
| 3.2.2.3 | Durchführung..... | 53 |
| 3.2.2.4 | Auswertung: Filme | 54 |
| 3.2.2.5 | Auswertung: Zellüberleben..... | 54 |
| 3.2.3 | Ergebnisse..... | 55 |
| 3.2.3.1 | Filme | 55 |
| 3.2.3.2 | Zellüberleben | 56 |
| 3.2.4 | Zusammenfassung und Diskussion..... | 58 |

Ein zentrales Ziel der Doktorarbeit war die Etablierung einer Methode zur Messung des Zellüberlebens nach Bestrahlung unter dem Einfluss von Bewegung. Ein solches *Bewegungsphantom für biologische Dosimetrie* muss folgende Anforderungen erfüllen:

- Eignung für das Beladen mit Zellkulturen
- Kein Einfluss auf das Zellüberleben unter Bewegung
- Hohe räumliche Auflösung in 3D
- Bewegungen mit bei der Atmung typischen Amplituden und Perioden
- Einfache Handhabung

Bestehende Systeme zur Messung des Zellüberlebens wurden noch nicht unter Bewegung getestet. Hierzu gehören zum Beispiel Kulturflaschen, die standardmäßig zur Kultivierung von Zellen eingesetzt werden. Bei diesen wird die räumliche Auflösung jedoch durch die Bodenfläche der Kulturflaschen vorgegeben, an der sich die Zellen anhaften. So hat die kleinste kommerziell erhältliche Kulturflasche eine Fläche von 25 cm^2 und hat damit bereits die Größe typischer Bestrahlungsfelder.

(Mitaroff et al. 1998) berichteten von einem System zur biologischen Dosimetrie in zwei Dimensionen. Das System ist jedoch nicht mehr einsetzbar, da die Zellträger, auf denen die Zellen kultiviert wurden, nicht mehr hergestellt werden.

Daher wurde als Nachfolgesystem von C. von Neubeck ein so genanntes *Kopfphantom* entwickelt, das eine deutlich verbesserte räumliche Auflösung von $4,5 \times 4,5 \times 20\text{ mm}^3$ hat (von Neubeck 2006). Bei diesem Phantom wachsen die Zellen auf Plastikstäbchen mit einem Durchmesser von 3 mm an. Das System wurde in mehreren Laborversuchen unter Bewegungseinfluss getestet. Dabei wurden regelmäßig Zellen auf Grund der Bewegung im Medium von den Plastikstäbchen abgespült, ohne dass eine konkrete Ursache gefunden werden konnte.

Daher wurde ein anderes Konzept entwickelt, um die eingangs beschriebenen Anforderungen möglichst gut zu erfüllen. Dies gelang schließlich mit der Entwicklung des Bewegungsphantoms für biologische Dosimetrie, das im ersten Abschnitt dieses Kapitels beschrieben wird. Es besteht aus einer Kombination von MicroWell-Platten, die eine ausreichend hohe räumliche Auflösung zur Messung des Zellüberlebens bieten, einem speziell entwickelten Probenbehälter zur Versorgung der Zellen mit Nährstoffmedium und einer Bewegungsplattform zur Vorgabe von verschiedenen Bewegungstrajektorien.

Im zweiten Abschnitt wird ein Experiment zur Validierung des Bewegungsphantoms beschrieben. Hierbei werden Messergebnisse unter Bewegung mit einer statischen Referenzmessung verglichen.

3.1 Das Bewegungsphantom für biologische Dosimetrie

3.1.1 Zellkultivierung in den MicroWell-Platten

3.1.1.1 Die Zellen

Für die in dieser Arbeit beschriebenen Experimente zur biologischen Dosimetrie wurden Ovarienzellen eines chinesischen Hamsters verwendet (CHO). Diese Zelllinie entstammt der Zellkulturbank ATCC¹⁹ und wird häufig verwendet, da ihre Eigenschaften wohlbekannt sind. Sie zeigt keine Differenzierung von Zellgeneration zu Zellgeneration und gehört damit zu den unsterblichen Zelllinien. CHO-Zellen haben eine Verdopplungszeit von 11,2 Stunden. Ihre Plating Efficiency in Kulturflaschen, d.h. der Anteil an Zellen, der sich nach dem Einbringen in der Kulturflasche ansetzt, mit der Proliferation beginnt und Zellkolonien bildet, ist im Vergleich zu anderen Zellen relativ hoch und liegt typischerweise um die 75 % (Weyrather et al. 1999). Ihr Zellüberleben nach Bestrahlung mit Photonen wurde intensiv vermessen (Weyrather et al. 1999). Nach dem linear-quadratischen Wirkungsgesetz, $S = \exp(-\alpha \cdot D - \beta \cdot D^2)$, kann ihre Überlebenskurve durch die Werte $\alpha=0,228 \text{ Gy}^{-1}$ und $\beta=0,02 \text{ Gy}^{-2}$ parametrisiert werden. Sie haben damit ein mittleres α/β Verhältnis von 11,4 Gy. Zur Zellkultivierung wird ein Nährmedium verwendet. Dabei handelt es sich um eine Mischung aus HAM'S F12 Medium mit Glutamin, 10 % Kälberserum, und 1 % Penicillin. Zur Proliferation werden die Zellen darüber hinaus in einer speziellen Atmosphäre gehalten. Diese wird in Brutschränken erzeugt, die bei einer konstanten Temperatur von 37°C und einem Kohlendioxidanteil in der Luft von 5 % eine Luftfeuchtigkeit von 95 % generieren.

3.1.1.2 Die MicroWell-Platte

MicroWell-Platten sind kommerziell in diversen Ausführungen erhältlich. Das in dieser Arbeit verwendete Modell, die Nunc F96 MicroWell™ Platte²⁰, ist in Abbildung 3.1 dargestellt. Sie hat eine Größe von 127,8x85,5x14,4 mm³ (LxBxH) und besteht aus 96 regelmäßig in 12 Spalten und 8 Zeilen angeordneten Mikrobeholdern. Der Abstand des Mittelpunkts eines Mikrobeholders zum Mittelpunkt des Nachbarbehälters beträgt jeweils 9 mm in vertikaler und horizontaler Richtung. Jeder Mikrobeholder ist konisch geformt und hat einen Öffnungsdurchmesser von 7 mm und am Boden einen Durchmesser von 6,2 mm. Bei einer Höhe von 11,4 mm fasst ein Mikrobeholder ein Volumen von 400 µl. Der Boden ist eben und speziell beschichtet, um ein Anwachsen der Zellen zu ermöglichen. Ein Mikrobeholder enthält daher eine unabhängige Zellprobe, die in den Experimenten einem Messpunkt entspricht. Die Zwischenräume zwischen den Mikrobeholdern sind hohl. Die Platte besteht laut Hersteller aus Polystyrol. Sie hat einen lose aufliegenden Deckel. Jede Platte ist einzeln und steril in eine dünne Plastikfolie eingepackt und darf somit zum sterilen Arbeiten nur in einer

¹⁹ American Type Culture Collection, Nummer CCL-61

²⁰ Typ: 167008, NUNC GmbH & Co. KG

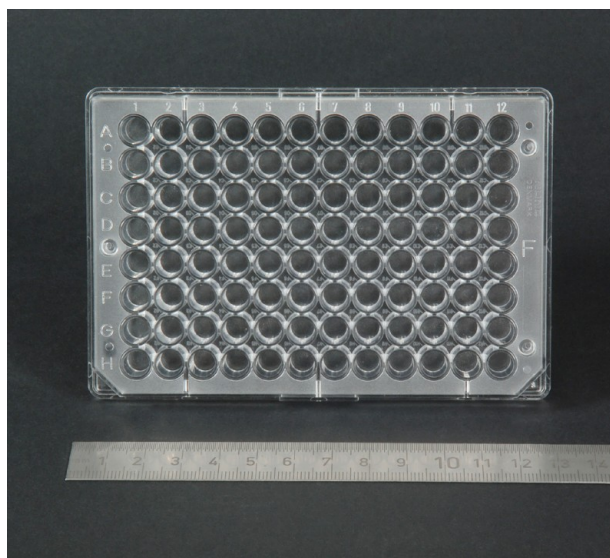


Abbildung 3.1: Die Nunc F96 MicroWell™ Platte ohne Deckel in aufrechter Position. Sie besteht aus 12x8 regelmäßig angeordneten Mikrobehältern. Die Böden der Mikrobehälter sind so behandelt, dass sie zum Anwachsen von Zellkulturen geeignet sind.

Flowbox entpackt und behandelt werden. Weitere Details finden sich im Datenblatt im Anhang 7.1.

3.1.1.3 Tests zur Charakterisierung der MicroWell-Platte

Plating Efficiency (PE): Um ihre Eignung zum Aufbau eines Bewegungsphantoms für biologische Dosimetrie zu überprüfen, wurde in einem ersten Schritt die PE der MicroWell-Platten bestimmt. Hierzu wurde eine definierte Anzahl an Zellen ($N \in \{5\,000, 10\,000, 20\,000, 30\,000, 40\,000\}$) in die Platten ausgesät, nach einer Wachstumsphase von 24 h entnommen und gezählt. Aus der bekannten Verdopplungszeit wurde auf die PE geschlossen. Diese betrug im Mittel $PE = 0,74$ (Literaturwert aus (Weyrather et al. 1999): $0,75 \pm 0,11$). Bei diesem Experiment wurde auch festgestellt, dass die Zellanzahl zur Bildung eines konfluenten Zellrasens, d.h. die maximale Anzahl der Zellen, die auf dem Boden anwachsen können, bei ca. 75 000 Zellen liegt. Dies begrenzt letztendlich die maximale Zeit, in der die Zellen in den Platten bis zum Experiment aufbewahrt werden können, da die Zellen, wenn sie dicht gewachsen sind, zunächst in eine Art Ruhephase mit veränderten strahlenbiologischen Eigenschaften (Phase G0) übergehen und dann absterben.

Überlebenskurve: Danach wurde eine Überlebenskurve der CHO-Zellen nach Photonenbestrahlung in den MicroWell-Platten gemessen. Hierzu wurden Zellen in jeweils fünf Mikrobehälter von zehn MicroWell-Platten ausgesät. Davon werden zwei als unbestrahlte Kontrollen zur Bestimmung der PE benutzt und die anderen Platten mit der Röntgenröhre²¹ der GSI mit einer Dosis zwischen 0,5 Gy und 10 Gy bestrahlt. Aus

²¹ Isovolt DS1 ($U_{\max}=250$ kV), Seifert & Co., Hamburg, Deutschland

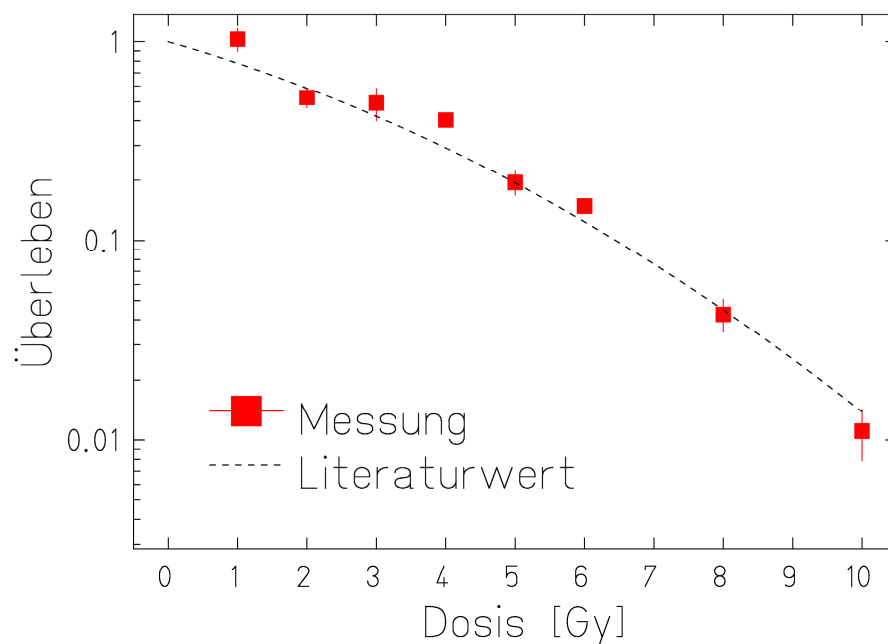


Abbildung 3.2: Zellüberleben nach Röntgenbestrahlung. Vergleich der Messwerte zu der linear-quadratischen Kurve nach den Literaturwerten (Weyrather et al. 1999) $\alpha=0,228 \text{ Gy}^{-1}$ und $\beta=0,02 \text{ Gy}^{-2}$.

den fünf Messpunkten pro Platte wird das mittlere Zellüberleben und dessen Fehler (Standardabweichung) bestimmt. Die Messergebnisse im Vergleich zur Kurve aus der Literatur sind in Abbildung 3.2 dargestellt. Ein χ^2 -Test ergibt einen Wert von $\chi_{\text{red}}^2 = 0,93$. Die MicroWell-Platten sind somit zur Bestimmung des Überlebens von CHO-Zellen nach Bestrahlung geeignet.

3.1.1.4 Protokoll zur Messung des Zellüberlebens mit der MicroWell-Platte

Mit den Erfahrungen aus den im vorherigen Abschnitt beschriebenen Versuchen wurde ein Protokoll zur Messung des Zellüberlebens aufgestellt, das im Folgenden detailliert beschrieben wird.

Aussaat der Zellen: Zur Vorbereitung werden in der Woche vor dem Versuch ausreichend Zellen angesetzt. Pro Mikrobehälter müssen am Tag vor dem Versuch 5 000 bis 10 000 Zellen zur Verfügung stehen. Insbesondere vor Experimenten ohne Bewegungskompensation, bei denen alle Mikrobehälter mit Zellen gefüllt werden müssen, da erst nach der Bestrahlung entschieden wird, welche Mikrobehälter ausgewertet werden, benötigt man pro MicroWell-Platte etwa 10^6 Zellen. Weiterhin muss pro Platte eine autoklavierte²² Glasschale bereitgestellt werden, die zur sterilen Lagerung der Platte während der Wachstumsphase vor dem Experiment dient.

²² Ein Autoklav ist ein Gerät zur Sterilisation mittels Wasserdampf bei Überdruck.

Zunächst werden die Zellen aus ihren Kulturflaschen gelöst und in ein Röhrchen gegeben. Es wird so viel Medium hinzugegeben, dass die Zellkonzentration etwa 50 000 Zellen pro ml beträgt. Danach wird die Zellkonzentration mit einem Coulter Counter²³ bestimmt. Vor der Aussaat der Zellen werden die MicroWell-Platten in die Glasschalen gesetzt. Es wird eine Multipette²⁴ verwendet, um eine bestimmte Menge Zellsuspension in die Mikrobehälter zu geben. Dabei werden nur die Mikrobehälter gefüllt, die für die Bestrahlung relevant sind. Bei Bestrahlung mit Kompensation waren dies zwei Profile mit bis zu 14 Mikrobehältern. Für Bestrahlung ohne Kompensation wurden hingegen alle Mikrobehälter mit Zellsuspension gefüllt, da erst auf der Basis des nach der Bestrahlung berechneten Ergebnisses entschieden wird, welche Mikrobehälter ausgewertet werden. Jeweils vor dem Ansaugen der Zellsuspension aus dem Röhrchen muss dieses gut geschüttelt werden, da sich die Zellen innerhalb kurzer Zeit im unteren Teil des Röhrchens sammeln. Nachdem die Zellsuspension in alle relevanten Mikrobehälter ausgebracht wurde, wird mit Medium jeweils auf 350 µl aufgefüllt. Die Glasschale wird mit ihrem Deckel verschlossen und in den Brutschrank gestellt.

Zellaufarbeitung nach der Bestrahlung: Der Ablauf der Zellaufarbeitung ist schematisch in Abbildung 3.3 dargestellt. Ziel ist die Bestimmung des klonogenen Überlebens der Zellen nach dem Verfahren von (Puck & Marcus 1955). Zur Vorbereitung der Aufarbeitung werden 2 Pipetten²⁵ bereitgestellt und zur zügigen Verarbeitung auf 75 µl bzw. 100 µl eingestellt. Der Coulter Counter wird vor den Versuchen gegebenenfalls noch gereinigt und auf CHO-Zellen eingestellt. Pro Mikrobehälter, d.h. pro Messpunkt, werden noch folgende Dinge benötigt:

- mindestens drei Pipettenspitzen
- drei Kulturflaschen mit 5 ml Medium
- ein Coultergefäß mit 10 ml Isoton
- ein Glasröhrchen mit 425 µl Medium

Die Aufarbeitung gliedert sich in drei Abschnitte: Ablösen der Zellen, Bestimmung der Zellkonzentration, erneute Aussaat der Zellen. Idealerweise wird jeder Abschnitt von einer Person durchgeführt. So ergibt sich ein 3er Team, welches zwei Flowboxen benötigt und das pro Versuchsabend etwa 30 bis 40 Messpunkte auswertet.

Zum Ablösen der Zellen wird das Enzym Trypsin verwendet. Da das Ablösen der kritischste Schritt der Ausarbeitung ist, wird die Wirksamkeit des Trypsins vor der Auswertung an überzähligen Zellen in einer Kulturflasche getestet. Das Medium wird aus 3-4 Mikrobehältern abgesaugt und 75 µl Trypsin auf die Zellen gegeben. Dieses

²³ Typ: Z2™ Coulter Counter®, Coulter electronics Inc., Miami, USA

²⁴ Eppendorf Multipette® plus

²⁵ Eppendorf Research® (variabel)

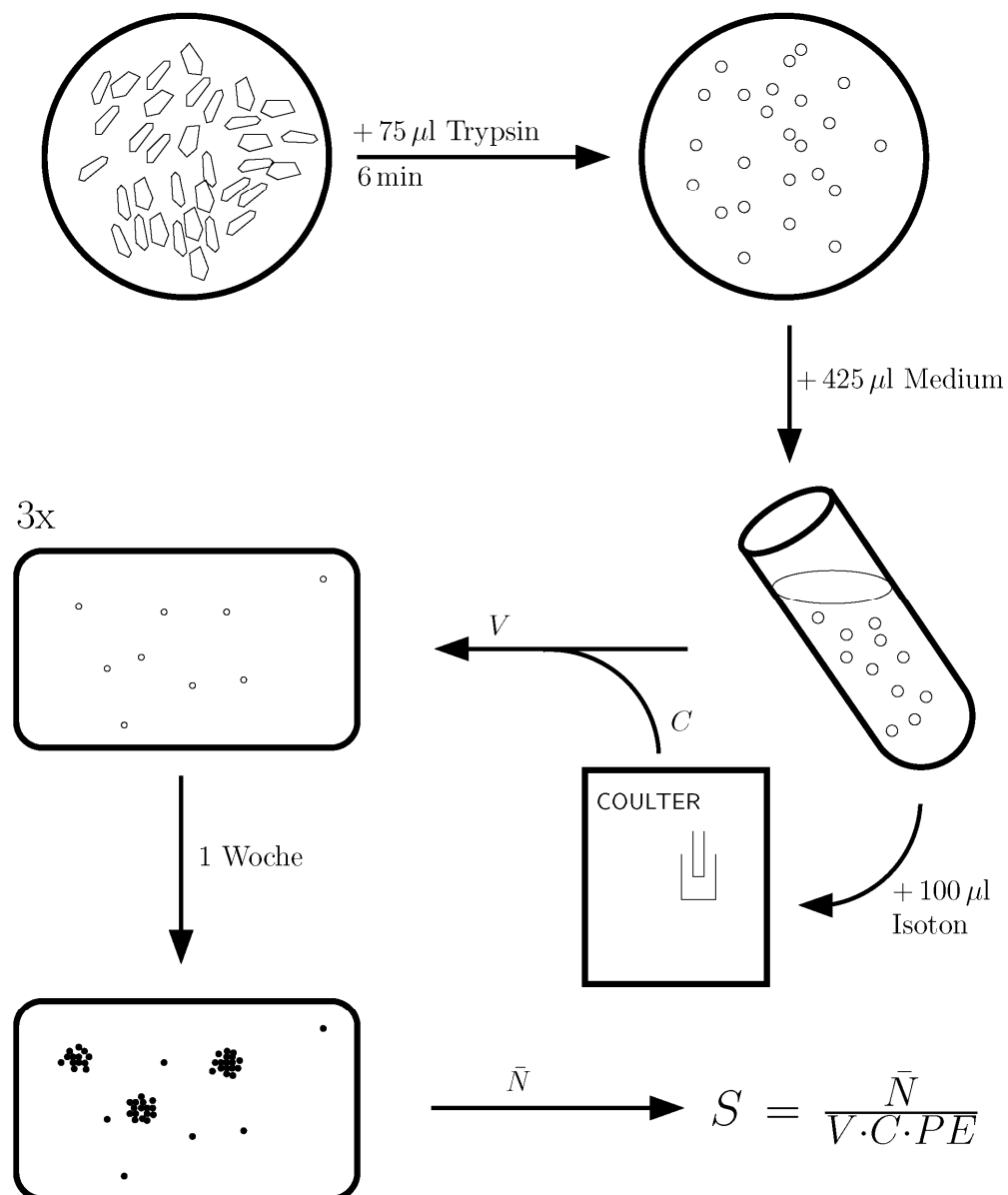


Abbildung 3.3: Ablaufschema zur Bestimmung des Zellüberlebens. Zunächst werden die Zellen eines Messpunktes zum Ablösen mit Trypsin behandelt. Das Enzym Trypsin löst Eiweißverbindungen auf und führt bei zu langer Behandlung zur Schädigung der Zellen. Die abgelösten und vereinzelter Zellen werden mit dem Trypsin ins Nährmedium pipettiert, um die Wirkung des Trypsins abzustoppen. Ein Teil der Zellsuspension wird zur Bestimmung der Zellkonzentration C mit Hilfe eines Coulter Counters verwendet. Abhängig von der Zellkonzentration und dem zu erwarteten Zellüberleben wird dann jeweils das Volumen V der Zellsuspension in drei T75 Kulturflaschen mit 5 ml Medium gegeben. Danach werden die Zellen für eine Woche in einem Brutschrank gelagert, während die teilungsfähigen Zellen Kolonien bilden. Diese werden gezählt und in einen Überlebenswert S umgerechnet.

wirkt 6 Minuten außerhalb des Brutschranks auf die Zellen ein, während der die nächsten 3-4 Mikrobehälter behandelt werden können. Danach werden die Zellen durch

viermaliges Einsaugen und Ausdrücken der gesamten Zellsuspension mit der Pipette vereinzelt. Hierbei hilft eine kreisende Bewegung entlang der Behälterwände beim Lösen von gegebenenfalls noch am Boden haftenden Zellen. Danach wird die Zellsuspension zum Abstoppen der Trypsinwirkung in 425 μ l Medium der vorbereiteten Glasröhrchen gegeben. Von dieser Mischung werden 100 μ l entnommen und zur Bestimmung der Zellkonzentration in das Coultergefäß mit 10 ml Isoton gegeben. Dieses wird in den Coulter Counter eingesetzt. Der Counter bestimmt Größe und Anzahl der Zellen durch Messung einer Widerstandsänderung, die eine Zelle auslöst, wenn sie in einer elektrisch leitfähigen Flüssigkeit durch eine kleine Kapillaröffnung tritt. Durch stichprobenartige Ausgabe des gemessenen Größenspektrums kann die korrekte Vereinzelnung der Zellen überprüft werden. Aus der gemessenen Zellkonzentration lässt sich mit Hilfe des vorhergesagten Zellüberlebens die Menge an Zelllösung bestimmen, die notwendig ist, um nach der Aussaat im Mittel 100 Kolonien zu bilden. Bei der Aussaat wird die Zellsuspension mit der Pipette nochmals gut aufgemischt, gegebenenfalls verdünnt und die zuvor berechnete Zellmenge jeweils in drei Kulturflaschen mit 5 ml eingebracht, um eine statistische Aussage dieses Prozessschrittes vornehmen zu können. Abschließend werden die Kulturflaschen leicht kreisend geschüttelt und zum Wachstum für eine Woche in den Brutschrank gestellt. Hierbei muss eine Überfüllung des Brutschranks vermieden werden, um inhomogene Temperatur- und Wachstumsbedingungen zu vermeiden. Nach einer Wachstumsphase von einer Woche bilden Zellen, die die Bestrahlung überlebt haben, eine Zellkolonie. Zur Bestimmung der Gesamtkoloniezahl in einer Kulturflasche werden die Zellen zunächst mit Methylenblau gefärbt. Anschließend werden die Zellkolonien mit mindestens 50 Zellen unter dem Lichtmikroskop gezählt.

Statistische Analyse der Zelldaten: Generell fließt in die Bestimmung des Zellüberlebens an einem Messpunkt nicht nur die Anzahl der Kolonien der bestrahlten Zellproben ein, sondern auch die Kolonienzahl von so genannten Kontrollproben. Eine Kontrolle dient zur Bestimmung der Plating Efficiency, d.h. sie definiert, wie viele Kolonien einem Überleben von 100 % entsprechen. Die Kontrollen wurden bei Aussaat, Transport und Aufarbeitung genauso behandelt wie die Zellproben, die bestrahlt werden. Des Weiteren wurden die Kontrollen bei Bestrahlungen mit Bewegung ebenso lange wie die Zellproben der Bewegung ausgesetzt. Das Verhältnis von bestrahlten Zellproben zu Kontrollproben war in allen beschriebenen Versuchen kleiner oder gleich 4:1. Die Aufarbeitung von bestrahlten Zellproben und der Kontrollproben erfolgte in kurzem zeitlichem Abstand, sodass 3-4 Kontrollproben in einer Gruppe zu Beginn oder Ende der Aufarbeitung der bestrahlten Zellproben einer MicroWell-Platte ausgewertet wurden.

Im Detail wurden die Überlebenswerte und ihre Fehler wie folgt bestimmt:

- Aus der Anzahl der Kolonien N_1 , N_2 , N_3 der dreifach ausplattierten, bestrahlten Zellprobe wird die mittlere Koloniezahl \bar{N} und deren Standardabweichung σ_N bestimmt.

- Aus einer Analyse von Kontrollproben wird der relative Fehler f_z , der die Fehler der einzelnen Schritte der Zellaufarbeitung und die biologische Variabilität der Zellen umfasst, auf $f_z = 13\%$ abgeschätzt.
- Analog wird für die Kontrollen $i \in \{1, 2, \dots, M\}$ einer Gruppe, die zeitlich nahe mit der bestrahlten Zellprobe aufgearbeitet wurden, jeweils die mittlere Koloniezahl \bar{K}_i berechnet.
- In einem Zwischenschritt wird das Normüberleben jeder Kontrolle, s_i , zu $s_i = \frac{\bar{K}_i}{V \cdot C}$ berechnet, worin C die mit dem Coulter Counter bestimmte Zellkonzentration und V das Volumen der jeweils in eine Kulturflasche ausgesäten Menge an Zellsuspension ist. Die Plating Efficiency PE einer Gruppe ergibt sich aus dem Mittelwert des Normüberlebens s_i : $PE = \bar{s}_i$
- Der Fehler σ_{PE} der Plating Efficiency wird nicht nur aus den Kontrollen einer Gruppe, sondern aus der Standardabweichung des Normüberlebens s_j aller im Experiment aufgearbeiteten Kontrollen $j \in \{1, 2, \dots, M_{\text{Ges}}\}$ bestimmt:

$$\sigma_{PE}^2 = \frac{1}{M_{\text{Ges}}} \sum_{j=1}^{M_{\text{Ges}}} (\bar{s}_j - s_j)^2$$

- Das Zellüberleben S eines Messpunktes ergibt sich dann zu

$$S = \frac{\bar{N}}{C \cdot V \cdot PE} \quad (3.1)$$

- Der zugehörige Fehler σ_S des Messpunktes wird mittels Gaußscher Fehlerfortpflanzung zu

$$(\sigma_S / S)^2 = (\sigma_{PE} / PE)^2 + (\sigma_N / \bar{N})^2 + f_z^2 \quad (3.2)$$

abgeschätzt.

3.1.2 Der Probenbehälter

3.1.2.1 Aufbau

Um eine hohe räumliche Auflösung lateral zur Strahlrichtung zu erzielen, sollen die MicroWell-Platten aufrecht stehend bestrahlt werden. Um ein Auslaufen des Nährmediums zu verhindern, wurde zunächst eine zu den Platten passende, selbstklebende Folie²⁶ verwendet. Diese lässt sich einfach aufbringen und wieder lösen,

²⁶ Typ: 235305, NUNC GmbH & Co. KG, Langenselbold, Deutschland

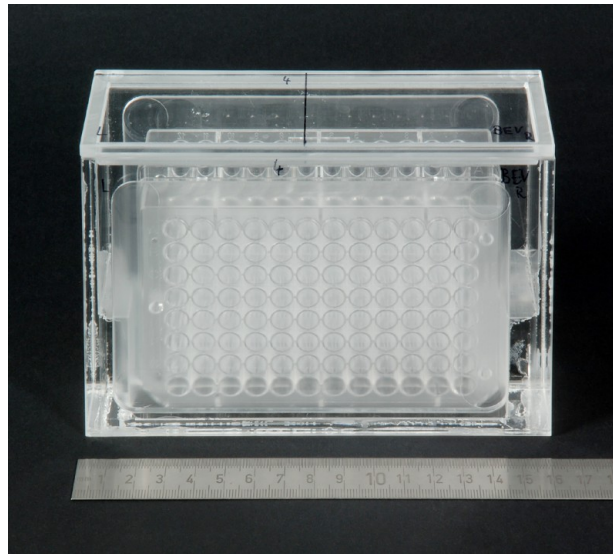


Abbildung 3.4: Probenbehälter zur sterilen Platzierung von zwei MicroWell-Platten in Nährmedium. Die Perspektive entspricht etwa der Einstrahlrichtung. Mit Hilfe von Markierungen auf dem Deckel und den Seitenwänden des Probenbehälters lässt sich dieser nach dem Lasersystem am Bestrahlungsplatz ausrichten.

hat jedoch auch zwei entscheidende Nachteile: Um die Folien sauber Aufkleben zu können, dürfen die Mikrobehälter nicht gänzlich mit Medium gefüllt sein, sondern es muss eine Luftschicht verbleiben, die durch die Folie eingeschlossen wird. Dieses Luftpolster erschwert die Verwendung mehrerer Platten hintereinander, da es nicht genau quantifizierbar ist aber aufgrund des großen Unterschiedes zu Wasser einen Einfluss auf die Strahlreichweite hat. Des Weiteren kann das Luftpolster während des Versuchs je nach Lage der bewegten Platte seine Position verändern und im schlimmsten Fall die Versorgung der Zellen mit Medium unterbrechen und somit das Versuchsergebnis verfälschen. Daher wurde ein Probenbehälter entwickelt, der eine präzise Lagerung zweier Platten erlaubt und eine sichere Versorgung mit Medium gewährleistet. Dies erlaubt die Messung des Zellüberlebens mit einer lateralen Auflösung von 9 mm und zwei Messpunkten in der Tiefe. Die beiden MicroWell-Platten können in einer Flucht hintereinander gestellt werden oder mit einem Versatz von einem halben Mikrobehälterdurchmesser (4,5 mm). Des Weiteren können die Platten jeweils mit dem Boden Richtung Probenbehältermitte oder Richtung Außenseite platziert werden, was in einer unterschiedlichen radiologischen Tiefe resultiert, da der Probenbehälter mit Nährlösung gefüllt ist. Der Probenbehälter ist in Abbildung 3.4 gezeigt. Er besteht aus Polymethylmethacrylat (PMMA) und lässt sich damit leicht desinfizieren. PMMA enthält überdies keine schweren Elemente, die den Strahl zusätzlich aufstreuen könnten.

3.1.2.2 Bestückungsprotokoll

Im Folgenden soll das Einsetzen und die Entnahme der MicroWell-Platten in den Probenbehälter beschrieben werden, für die man folgende Dinge benötigt:

- 1 l Desinfektionsreiniger²⁷ (verdünnt) pro verwendeten Probenbehälter
- 1 l entionisiertes Wasser pro Probenbehälter
- eine Verschlussfolie Parafilm® M
- ein Paar sterile Handschuhe
- zwei autoklavierte Pinzetten

Einsetzen der Platten: Zur Vorbereitung müssen die Probenbehälter und die Halterungen sterilisiert werden. Hierzu werden alle Oberflächen aller Teile mit Desinfektionsmittel behandelt und anschließend sorgfältig mit entionisiertem Wasser gespült. Es werden Parafilmfolien zur späteren Abdichtung der Probenbehälterdeckel zugeschnitten und in einem Alkoholbad desinfiziert. Folie, Probenbehälter und Halterung müssen danach über mehrere Stunden gut getrocknet werden. Vor dem unmittelbaren Einsetzen der Zellen wird der Probenbehälter zu etwa zwei Dritteln mit Medium gefüllt. Das eigentliche Einsetzen erledigt man mit zwei Personen. Dabei trägt eine Person sterile Handschuhe und versenkt die MicroWell-Platten im Probenbehälter, während die andere Person alle weiteren Handgriffe übernimmt. Beim Einsetzen der MicroWell-Platte muss man diese langsam mit einer kleinen Neigung im Probenbehälter versenken, sodass es keine Lufteinschlüsse in den Mikrobehältern oder den hohlen Zwischenräumen gibt. Lufteinschlüsse könnten die Zellen schädigen und die Strahlreichweite verändern. Nachdem die Platte korrekt positioniert wurde, wird sie mit den entsprechenden Halterungen an ihrer Position fixiert. Danach wird die zweite Platte eingeschoben und ebenfalls fixiert. Um ein Auftauchen der Platten zu verhindern, wird ein eigens angefertigtes Abschlussstück aus PMMA eingesetzt. Nun wird der Probenbehälter mit Medium aufgefüllt bis die Platten vollends umspült sind. Abschließend wird die Parafilmfolie auf die Öffnung gelegt und der Deckel eingesetzt. Der Probenbehälter ist nun bereit für den Transport zum Bestrahlungsraum und wird hierzu in eine Kühlbox mit Eiswasser gestellt.

Entnahme der Platten: Durch die Bestrahlung werden die Proben aktiviert und müssen nach der Bestrahlung abklingen. Nachdem die Dosisleistung der Proben nach Bestrahlung auf unter 10 µSv/h gesunken ist, findet die Entnahme der Platten statt. Hierzu werden zunächst der Deckel, die Parafilmfolie und alle Halterungen entfernt. Danach werden beide Platten zügig entnommen und jeweils in eine Einmalpetrischale gelegt. Bei Bedarf werden Mikrobehälter, aus denen das Medium während der Entnahme teilweise ausgeflossen ist, wieder mit Medium befüllt. Ein Teil des im Probenbehälter verbliebenen Mediums wird in ein Coultergefäß ohne Isoton gefüllt und

²⁷ Typ: 357873513, Micro-Bio-Tec Brand, Gießen, Deutschland

die Zellkonzentration bestimmt. Dies dient als Nachweis, dass sich keine oder nur eine verschwindend geringe Anzahl an Zellen während der Bestrahlung abgelöst hat.

3.1.2.3 Testbestrahlung eines stationär gelagerten Probenbehälters

Zum Beweis der prinzipiellen Funktionsweise der Messmethode bei Bestrahlung mit einem gescannten Kohlenstoffstrahl wurden zwei Versuche mit jeweils unbewegten Probenbehältern durchgeführt. Hierzu wurde im vorderen, dem Strahlaustrittsfenster zugewandten Teil der Probenbehälter nur eine zuvor halbierte MicroWell-Platte eingesetzt, um zu zeigen, dass diese die Bestrahlung der hinteren Platte nicht beeinflusst. Das Zellüberleben wurde jeweils an insgesamt 9 Positionen bestimmt. Es wurde das mittlere Zellüberleben und dessen Standardabweichung für die Positionen mit voller, mit halber und ohne Abdeckung durch die vordere Platte verglichen. Die ermittelten Werte waren $0,159 \pm 0,034$ (volle Abdeckung), $0,133 \pm 0,042$ (halbe Abdeckung) und $0,162 \pm 0,027$ (ohne Abdeckung). Die entsprechenden berechneten mittleren Überlebenswerte lauten 0,169, 0,159 und 0,176. Die berechneten Werte liegen innerhalb der Schwankungen der Messwerte. Der Probenbehälter eignet sich damit generell zur Messung des Zellüberlebens.

3.1.3 Der Bewegungstisch

3.1.3.1 Aufbau

Zur Durchführung einer definierten Trajektorie der Probenbehälter wurde ein Bewegungstisch konstruiert. Die Basis des Bewegungstisches besteht aus einer Trovidurplatte und ist leicht geneigt, um die Neigung des Strahls am Therapieplatz von $2,2^\circ$ auszugleichen. Auf ihr befindet sich eine bewegliche Platte aus PMMA mit einer Fläche von $47 \times 47 \text{ cm}^2$. Die PMMA-Platte ist beweglich gelagert und kann eine eindimensionale Bewegung durchführen. Die sinusförmige Bewegung wird durch einen Motor erzeugt und über ein verstellbares Exzenterad auf die Platte übertragen. Die Amplitude der Bewegung kann zwischen 1 mm und 25 mm eingestellt werden. Durch Wahl der Motorspannung lässt sich die Periode der Bewegung zwischen 2,5 s und 6,5 s festlegen. Die Bewegung lässt sich über ein Modul durch externe Triggersignale synchron zum Bestrahlungsbeginn starten. Dadurch ist es beispielsweise möglich eine bestimmte Anfangsphase (Anfangsauslenkung des Tisches) einzustellen.

3.1.3.2 Bewegungserfassung

Die Messung der Bewegung erfolgt mit dem in Abschnitt 2.2.5 beschriebenen Lasersensor²⁸. Der Lasersensor ist an der Trovidurplatte befestigt und misst die Bewegung der beweglichen PMMA-Platte. Er hat eine Längenauflösung von $150 \mu\text{m}$ und seine Wiederholungsrate beträgt maximal 1 kHz. Die solide Bauweise des Bewegungstisches erlaubt die Positionierung verschiedener Materialien und Detektoren

²⁸ OD100-35P840 Displacement sensor, Sick Vertriebs-GmbH, Düsseldorf, Deutschland

wie Absorber, Bolusplatten, Filme, Probenbehälter und das zur Patientenverifikation eingesetzte Wasserphantom (Karger et al. 1999).

3.2 Experimentelle Validierung des Systems

3.2.1 Versuchsidee

Nach den oben angeführten Tests der MicroWell-Platte und einer Testbestrahlung im Probenbehälter ohne Bewegung war es das Ziel des folgenden Versuchs das Bewegungsphantom für biologische Dosimetrie in seiner Gesamtheit unter realen Bedingungen mit Bewegung zu testen. Hierzu wurden zum einen mehrere Experimente durchgeführt, um die Plating Efficiency für stationäre und bewegte Zellproben ohne Bestrahlung zu messen. Zum anderen wurde eine Bestrahlung unter Bewegung durchgeführt, die so geartet ist, dass das gleiche Ergebnis wie bei einer stationären Referenzbestrahlung zu erwarten ist. Hierzu eignet sich eine Bestrahlung mit rein lateraler Bewegungskompensation, weil deren Präzision mit einer stationären Bestrahlung vergleichbar ist (es werden Abweichungen von 0.04 ± 0.16 mm bei (Saito et al. 2009) und 0.2 ± 0.2 mm bei (Grözinger et al. 2008) berichtet). Es wird also bei diesem Versuch von einer annähernd idealen Anpassung der Strahllage an die Bewegung ausgegangen. Diese These wird durch eine parallele Messung von Filmschwärzungen überprüft. Bei erfolgreicher lateraler Bewegungskompensation müssen die Messungen des Zellüberlebens mit und ohne Bewegung zum gleichen Ergebnis führen und können entsprechend miteinander verglichen werden, um die Eignung des Bewegungsphantoms für Zellüberlebensmessungen zu prüfen.

Die Ergebnisse beider Bestrahlungen wurden außerdem zu der Berechnung des Bestrahlungsplanungsprogramms TRiP (Krämer & Scholz 2000) für eine stationäre Geometrie verglichen. Weil TRiP in diesem Fall ohne die erweiterten Funktionalitäten für bewegte Zielvolumina verwendet werden kann, gibt der Vergleich einen Anhaltspunkt über die Genauigkeit, die bei Zellüberlebensmessungen erzielt werden kann.

3.2.2 Material und Methoden

3.2.2.1 Aufbau

Bei den Experimenten mit Bestrahlung wurde die Geometrie so gewählt, dass sie bereits die Komponenten enthielt, die später auch für Experimente mit 3D-Kompensation benötigt wurden. Daher war das Doppelkeilsystem mit einer wasseräquivalenten Dicke von 92,69 mm in Referenzstellung Bestandteil des Aufbaus. Die Anordnung der einzelnen Komponenten ist in Abbildung 3.5 verdeutlicht.

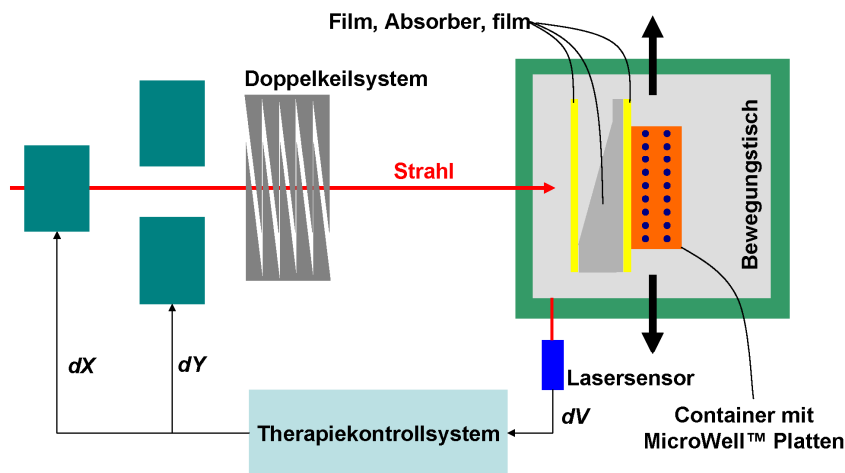


Abbildung 3.5: Aufbau für den Versuch zur experimentellen Validierung des Bewegungsphantoms für biologische Dosimetrie. Auf dem Bewegungstisch wurden der Probenbehälter und zwei Filme platziert. Ein Lasersensor bestimmte die Bewegung des Phantoms. Das Therapiekontrollsystem berechnete anhand der Bewegung die benötigten Parameter der Scanmagnete zur direkten Korrektur der Strahllage. Das Doppelkeilsystem befindet sich ebenfalls im Strahlgang, bleibt aber unbeweglich in der Referenzstellung. Die Anwesenheit des Keilsystems erlaubt die Benutzung des gleichen Bestrahlungsplans und damit den Vergleich der Messdaten mit den später beschriebenen Experimenten zur Validierung des Gesamtsystems.

3.2.2.2 Bestrahlungsplanung

Zur Bestrahlungsplanung wurde auf der Basis der in Abbildung 3.5 dargestellten Versuchsgeometrie ein CT mit einer isotropen Auflösung von 1 mm in allen Raumrichtungen konstruiert. Anstelle eines CT-Scans mit einem Computertomographen wurde das CT mit Hilfe von TRiP erzeugt. Dadurch lassen sich CT-Artefakte und Reichweiteunsicherheiten durch Konversion von HU-Zahlen zu wasseräquivalenten Längen vermeiden. Es wurden die bekannten wasseräquivalenten Dicken der eingesetzten Materialien zur Erzeugung des CTs benutzt. Diejenige der MicroWell-Platten wurde durch eine Messung bestimmt. Die geometrische Dicke des Bodens ist laut Hersteller 1 mm und die Wassersäulenmessung ergab $d_{WEL} = 1,015$ mm. Zur Umrechnung der Plattenmaterialien in die wasseräquivalente Dichte wurde daher der Faktor 1,015 benutzt.

Die Zielkontur definierte ein kubisches Volumen mit einer rechteckigen Grundfläche von $28 \times 45 \text{ mm}^2$ und einer Tiefe von 23 mm in Strahlrichtung. Die RBW-gewichtete Zieldosis wurde auf 6 Gy (RBW) festgelegt, was einem Überleben von knapp über 10 % für CHO-Zellen entspricht. Der Probenbehälter wurde von einer Seite, d.h. mit einem Feld bestrahlt. Die Rasterpunkte des Feldes bildeten ein regelmäßiges Gitter mit einem Abstand von 2,5 mm in der lateralen und 2 mm in der longitudinalen Richtung. Die Strahlbreite (Halbwertsbreite) war 7,5 mm. Der Plan bestand aus 3444

Rasterpunkten verteilt auf 17 Isoenergieschichten. Er enthielt zusätzlich noch ein Koordinatensystem, d.h. ein eingestrahlttes Kreuz mit definierten Koordinaten außerhalb des Probenbehälters, das zur Bestimmung der Filmposition relativ zur Strahlachse dient. Die Teilchenzahlen der Rasterpunkte wurden auf der Grundlage des Strahlmodells, das für Patientenbestrahlungen benutzt wird, und einer RBW-Tabelle, basierend auf dem LEM II (Elsässer & Scholz 2007), optimiert. Während der Erstellung der Messungen wurde sowohl das physikalische Strahlmodell um den Effekt der Mehrfachstreuung erweitert als auch das biologische Modell weiter verbessert. Diese neueste Version des Local-Effect-Modells, das so genannte LEM III (Elsässer et al. 2008b), berücksichtigt bei der Bahnstruktur eine energieabhängige Änderung des inneren Radius. Retrospektiv wurden das Zellüberleben und die RBW-gewichtete Dosis mit den vorgenannten Erweiterungen berechnet und zum Vergleich mit den Messwerten herangezogen.

3.2.2.3 Durchführung

Bei rein lateral kompensierter Bestrahlung werden die Scannermagnete, wie in Abschnitt 2.2.3 beschrieben, eingesetzt, um zur nominellen Strahlposition eine Korrektur der Strahlage in den Richtungen lateral zur Strahlachse hinzuzufügen.

Zur Messung des Zellüberlebens unter Bewegung wurde das im vorigen Abschnitt 3.1 beschriebene Bewegungsphantom für biologische Dosimetrie verwendet. Es wurden insgesamt 4 Probenbehälter zur

- stationären Referenzbestrahlung
- stationären Kontrolle
- Bestrahlung mit Bewegungskompensation
- Kontrolle unter Bewegung

benutzt. Die Kontroll-Probenbehälter enthielten jeweils nur eine MicroWell-Platte mit Zellproben. Die beiden Probenbehälter für die Bestrahlung enthielten Zellproben entlang zweier Profile in horizontaler und vertikaler Richtung.

Die Probenbehälter für die Bestrahlung wurden mit dem Lasersystem zusammen mit jeweils zwei Filmen positioniert. Hierbei und bei der Bestrahlung mit Bewegung waren die Periode und die Amplitude der Bewegung 6 s bzw. ~20 mm. Zunächst wurde das Koordinatensystem im stationären Zustand eingestrahlt, bevor dann die Bewegung synchron zum Bestrahlungsbeginn des Zielvolumens eingeschaltet wurde. Zur Bewegungsdetektion diente der Lasersensor. Das Therapiekontrollsystem wurde in seiner um Kompensationsfunktionalitäten erweiterten Form zur direkten Bewegungskompensation des Strahls verwendet wie in Abschnitt 2.2.3 beschrieben.

Die Kontroll-Probenbehälter wurden ohne Bestrahlung für etwa 5min aus dem Eiswasser der Kühlbox entnommen. Dabei wurde ein Probenbehälter auf den Bewegungstisch gestellt und bewegt. Die Bestimmung der Plating Efficiency für unbestrahlte Kontrollen wurde mit weiteren Probenbehältern an mehreren Tagen wiederholt, wobei die Aufarbeitung von verschiedenen Personen durchgeführt wurde.

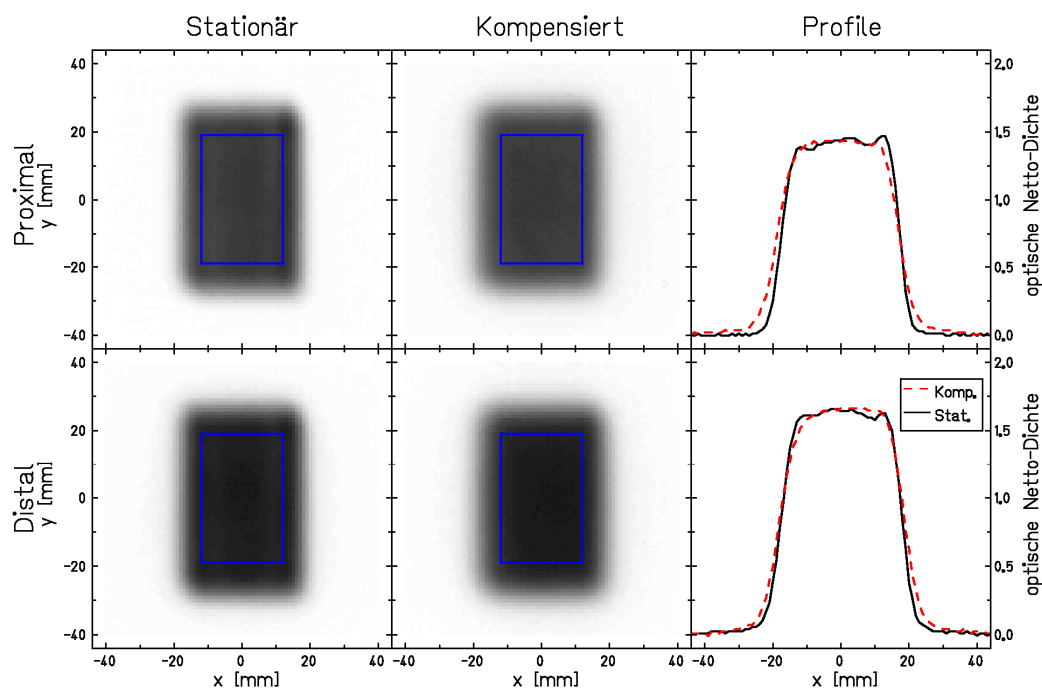


Abbildung 3.6: Schwärzungsverteilungen des proximalen und distalen Films für stationäre Bestrahlung und laterale Kompensation. Profile jeweils für $y=0$. Die ROI ist durch das blaue Rechteck dargestellt.

3.2.2.4 Auswertung: Filme

Die Filme wurden entwickelt²⁹ und mit einer Auflösung von 1 mm eingescannt³⁰. Danach wurde eine Hintergrundkorrektur durchgeführt. Die Filmschwärzungen wurden analog zu der Auswertung von (Bert et al. 2007) für eine zentrale ROI statistisch ausgewertet. Hierbei werden Mittelwert μ , Standardabweichung σ und Homogenität $H = 1 - \sigma / \mu$ der Schwärzungsverteilung bestimmt. Des Weiteren wurde ein Profil horizontal durch die Mitte der ROI gelegt und die Breite der Filmschwärzungsverteilung bei halber Höhe bestimmt. Anschließend wurden die Ergebnisse von statischer Referenz und Bestrahlung mit Bewegungskompensation miteinander verglichen.

3.2.2.5 Auswertung: Zellüberleben

Die Aufarbeitung der Zellen sowie die Bestimmung der Überlebens- und Fehlerwerte erfolgte mit der in Abschnitt 3.1.1 beschriebenen Vorgehensweise. Die unbestrahlten Kontrollen wurden zusammengefasst und die mittlere Plating Efficiency und deren Standardabweichung bestimmt.

²⁹ Kodak M35 X-OMAT Entwicklermaschine

³⁰ FIPS Plus Laserscanner Lumiscan 75, Freiburg, Deutschland

Für die Bestrahlungsexperimente wurde das Zellüberleben in die RBW-gewichtete Dosis umgerechnet. Die gemessenen Dosiswerte von stationärer Referenz und Bestrahlung unter Bewegung wurden miteinander und jeweils zu der mit Mehrfachstreuung und LEM III berechneten Dosis für stationäre Bestrahlung verglichen. Zum Vergleich wurden in allen Fällen die mittlere Differenz und deren Standardabweichung bestimmt.

3.2.3 Ergebnisse

3.2.3.1 Filme

Abbildung 3.6 zeigt die 2D-Verteilungen der Schwärzungen beider Filme sowie 1D-Profile. Die Schwärzung nimmt vom vorderen zum hinteren Film zu, weil die absorbierte Dosis im vorderen Film kleiner ist als im hinteren. Die Profile gehen jeweils horizontal durch das Zentrum der Zielkontur und weisen einen hohen Gradienten an den Rändern auf. Die volle Breite bei halber Höhe für den vorderen bzw. hinteren Film beträgt bei stationärer Referenzbestrahlung 35,5 mm bzw. 35,8 mm und bei Bestrahlung unter Bewegung 35,8 mm bzw. 36,3 mm.

Die Ergebnisse der statistischen Analyse innerhalb der abgebildeten ROI sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst. Beide Filme weisen sowohl für die stationäre Referenz als auch für die Bestrahlung unter Bewegung eine hohe Homogenität auf. Die Abweichungen der Mittelwerte zwischen beiden Bestrahlungsarten liegen innerhalb einer Standardabweichung.

Tabelle 3-1: Ergebnisse der statistischen Analyse der Filmschwärzungen innerhalb einer ROI für den vorderen und hinteren Film.

| Maß | Vorderer Film | | Hinterer Film | |
|---------------------------------|---------------|-----------------------|---------------|-----------------------|
| | Stationär | Bewegungs-kompensiert | Stationär | Bewegungs-kompensiert |
| Mittelwert ± Standardabweichung | 1,407 ± 0,031 | 1,406 ± 0,023 | 1,608 ± 0,026 | 1,621 ± 0,041 |
| Homogenität | 0,978 | 0,983 | 0,984 | 0,975 |

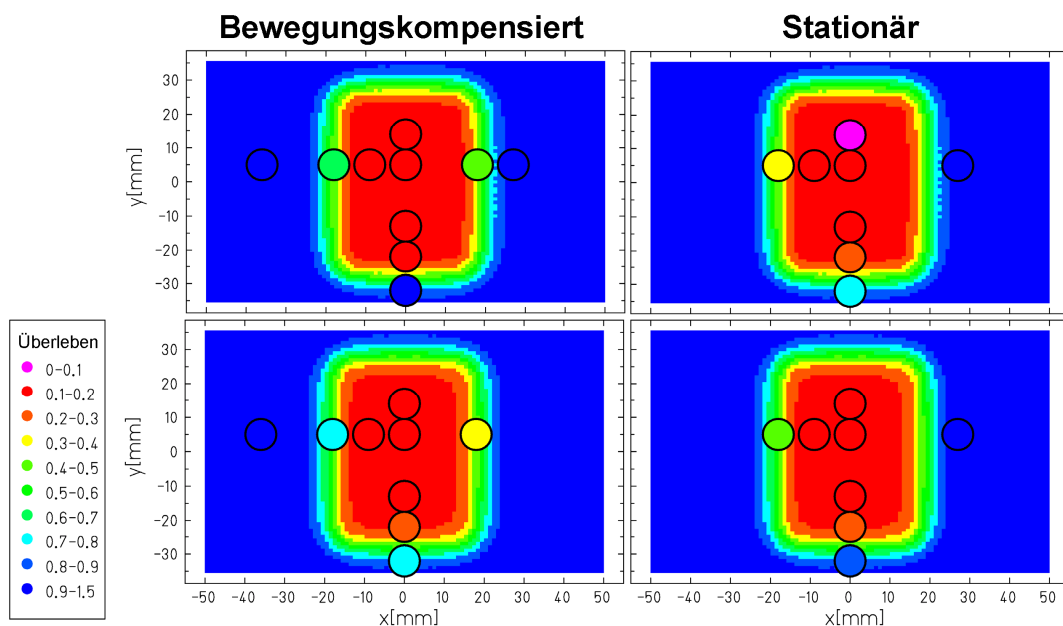


Abbildung 3.7: Berechnetes zweidimensionales Zellüberleben in der Ebene der Position der MicroWell-Platten. Die Positionen der Mikrobehälter, in denen das Überleben gemessen wurde, sind durch schwarze Kreise markiert. Messergebnisse nach Bestrahlung unter Bewegung (links) und bei stationärer Referenzbestrahlung (rechts). Die Füllfarbe entspricht dem gemessenen Zellüberleben.

3.2.3.2 Zellüberleben

Tabelle 3-2 zeigt die Ergebnisse der Experimente ohne Bestrahlung zur Messung der PE. Die Messwerte passen sehr gut zu den Literaturdaten von $0,75 \pm 0,11$ (Weyrather et al. 1999).

Tabelle 3-2: Ergebnisse der PE-Messungen für stationäre und bewegte MicroWell-Platten.

| Lagerung | Anzahl der Proben | Mittelwert \pm Standardabweichung |
|-----------|-------------------|-------------------------------------|
| Stationär | 27 | $0,76 \pm 0,15$ |
| Bewegt | 48 | $0,74 \pm 0,14$ |

Abbildung 3.7 zeigt die Verteilung der Messergebnisse über der zugehörigen 2D-Verteilung des für den stationären Fall berechneten Zellüberlebens. Tabelle 3-3 fasst die Ergebnisse der biologischen Dosimetrie zusammen.

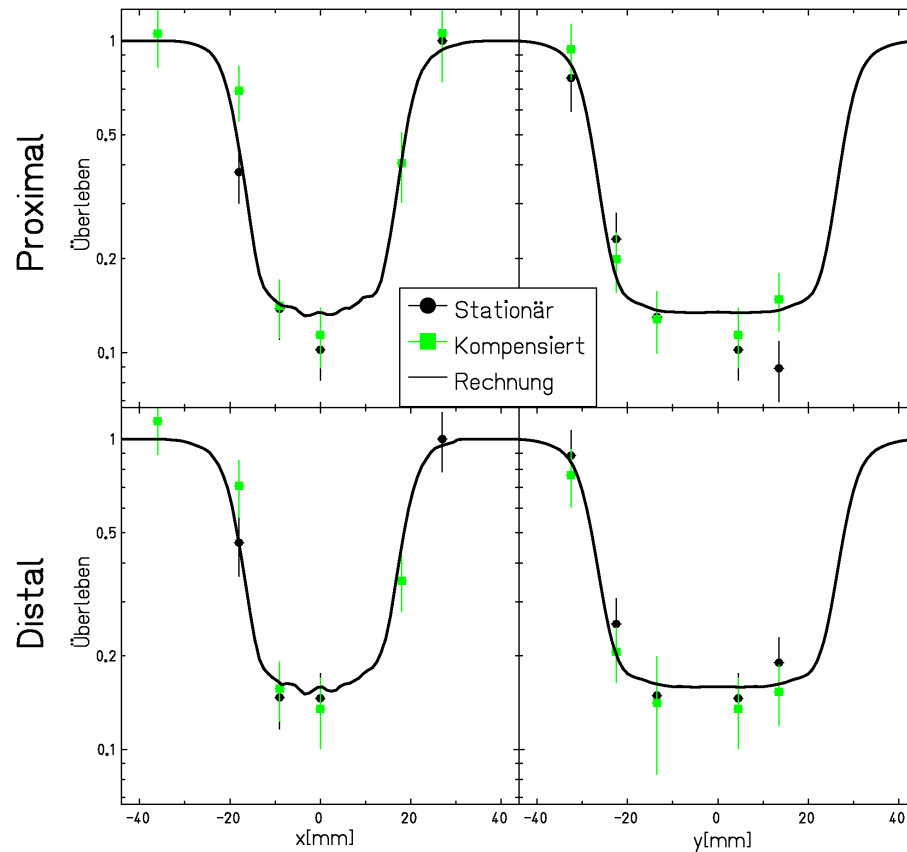


Abbildung 3.8: Zellüberleben nach Bestrahlung unter Bewegung im Vergleich zur stationären Referenz. Vordere (oben) und hintere (unten) MicroWell-Platte. Die durchgezogene Linie ergibt sich aus dem berechneten Zellüberleben für die stationäre Referenz. Die Fehlerbalken ergeben sich nach Gleichung (3.2).

Tabelle 3-3: Mittlere relative Differenz und Standardabweichung der RBW-gewichteten Dosis für die Vergleiche zwischen Messung und Rechnung sowie zwischen den beiden Messungen. Angaben in Prozent bezüglich der Zieldosis von 6 Gy (RBW).

| Bestrahlung | Proximale Platte | Distale Platte |
|---|------------------|----------------|
| Messung stationär - Rechnung | 3,3 ± 8,0 | -2,7 ± 6,0 |
| Messung bewegungskompensiert - Rechnung | -4,9 ± 9,9 | -1,1 ± 10,9 |
| Messung bewegungskompensiert - Messung stationär | 8,7 ± 12,9 | -0,8 ± 11,1 |
| <i>Gesamtes Bestrahlungsfeld</i> | | |
| Messung bewegungskompensiert - Messung stationär | 3,9 ± 10,2 | -2,6 ± 4,3 |
| <i>Zielvolumen</i> | | |

Zum quantitativen Vergleich des gemessenen Zellüberlebens bei Bestrahlung unter Bewegung und stationärer Referenz sind in Abbildung 3.8 für die beiden Platten jeweils die 1D-Profile gezeigt.

3.2.4 Zusammenfassung und Diskussion

Für den Vergleich der Plating Efficiency (PE) für bewegte und unbewegte Zellproben ohne Bestrahlung ergaben sich keine Unterschiede. Schwankungen der PE ergeben sich aus der biologischen Variabilität der Zellen und der Verfassung der Zellen während des Experimentes. Diese wird beispielsweise durch Faktoren wie Temperatur, Versorgung mit Nährstoffen, Zeitpunkt der Einsaat und Dauer der Aufarbeitung beeinflusst. Auch die Erfahrung der Personen, die die Aufarbeitung durchführen, kann die PE beeinflussen. Da die Messwerte in Tabelle 3-2 an verschiedenen Tagen und durch unterschiedliche Personen bestimmt wurden, stellt die ermittelte Standardabweichung eine obere Abschätzung der erwartbaren Schwankungen für andere Zellüberlebensmessungen dar, bei denen die PE für ein Experiment von den gleichen Personen bestimmt wird, die auch die Messpunkte aufarbeiten.

Bei Bestrahlung mit lateraler Bewegungskompensation ergaben sich vergleichbare Filmschwärzungen mit geringen Abweichungen zur stationären Referenzbestrahlung. Die Ergebnisse der Profilmessungen ergaben eine minimale Aufweitung des Bestrahlungsfeldrandes. Innerhalb der Messunsicherheit lässt sich kein Einfluss der Bewegung auf die Messergebnisse feststellen. Aus der statistischen Analyse innerhalb einer ROI ergab sich eine hohe Homogenität für alle Filme und geringe Abweichungen zwischen den mittleren Schwärzungen, die aus den beiden Bestrahlungsarten resultierten. Aus den Filmdaten folgt, dass die laterale Bewegungskompensation erfolgreich war und hinreichend gut funktioniert hat, um ihre Ergebnisse zur biologischen Dosimetrie mit den Ergebnissen der stationären Referenzbestrahlung vergleichen zu können.

Der Vergleich der Messwerte mit den berechneten Werten sowohl für den stationären Fall als auch für die bewegungskompensierte Bestrahlung zeigt eine gute Übereinstimmung innerhalb von 5 %. Die Standardabweichungen von 6 % bis 10,9 % mögen groß erscheinen im Vergleich zu physikalischen Detektoren wie etwa Ionisationskammern. Die Messungen an biologischen Systemen und insbesondere Zellüberlebensmessungen zeigen jedoch meist eine vergleichsweise hohe Streuung. Die in diesem Versuch beobachteten Abweichungen zeigen ein gewöhnliches Ausmaß und passen gut zu den für vergleichbare, stationäre Bestrahlungen veröffentlichten Werten (Gammel et al. 2008b) mit mittleren Dosisfehlern von 14 %.

Die mittlere relative Differenz der RBW-gewichteten Dosis zwischen beiden Bestrahlungsarten war kleiner als $\pm 4\%$ innerhalb des Zielvolumens. Diese Unterschiede nehmen zu, wenn man alle Messpositionen zur Auswertung heranzieht. Dies ist zu erwarten, weil dann auch Messpunkte eine Rolle spielen, die in Bereichen hoher Dosisgradienten liegen. Aufgrund der endlichen Größe der Mikrobehälter mit

einem Durchmesser von 7 mm sind diese Messpunkte sehr sensitiv auf Positionierungsungenauigkeiten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich bei diesem Experiment innerhalb der Messunsicherheit kein Einfluss der Bewegung auf die Ergebnisse feststellen ließ. Das Bewegungsphantom für biologische Proben ist daher bei sorgfältiger Handhabung geeignet zur biologischen Dosimetrie für bewegte Zielvolumina.

4 4D Biodosisberechnung und experimentelle Verifikation

| | | |
|---------|---|----|
| 4.1 | 4D Dosisberechnung..... | 62 |
| 4.1.1 | Zielsetzung..... | 62 |
| 4.1.2 | Bekannte Verfahren zur Berechnung der absoluten Dosis | 63 |
| 4.1.3 | Lösungsalgorithmus zur Berechnung von Absolutdosis und RBW-gewichteter Dosis..... | 65 |
| 4.1.4 | Berechnungsbeispiel | 67 |
| 4.1.4.1 | Bestrahlungsgeometrie, Bewegungsparameter und Bestrahlungsplanung..... | 67 |
| 4.1.4.2 | Ergebnis: Dosisverteilungen und Teilchenspektren | 68 |
| 4.1.4.3 | Diskussion..... | 70 |
| 4.1.5 | Patientenstudie: Vergleich mit veröffentlichtem Verfahren..... | 71 |
| 4.1.5.1 | Motivation..... | 71 |
| 4.1.5.2 | Material und Methoden..... | 71 |
| 4.1.5.3 | Ergebnisse des Vergleichs | 73 |
| 4.1.5.4 | Diskussion der Patientenstudie | 73 |
| 4.1.6 | Diskussion des Dosisalgorithmus für bewegte Zielvolumina..... | 74 |
| 4.2 | Experimentelle Validierung des Dosisalgorithmus | 74 |
| 4.2.1 | Motivation..... | 74 |
| 4.2.2 | Bestrahlungsgeometrie und Bestrahlungsparameter..... | 75 |
| 4.2.3 | Durchführung..... | 76 |
| 4.2.4 | Auswertung | 77 |
| 4.2.4.1 | Filmdaten | 77 |
| 4.2.4.2 | Zellexperimente | 78 |
| 4.2.5 | Messergebnisse | 79 |
| 4.2.5.1 | Filme | 79 |
| 4.2.5.2 | Zellexperimente | 80 |
| 4.2.6 | Diskussion..... | 84 |

Eine wichtige Voraussetzung zur Bestrahlung von bewegten Tumoren ist die Berechnung der RBW-gewichteten Dosis unter Bewegungseinfluss. Wie bereits in Abschnitt 2.1.5 erläutert, ist die Berechnung der Dosis zentraler Bestandteil der Bestrahlungsplanung. In diesem Kapitel wird im ersten Abschnitt ein Algorithmus zur Berechnung der RBW-gewichteten Dosis für bewegte Zielvolumina beschrieben. Dieser greift auf die vorhandenen Methoden zur Berechnung der RBW-gewichteten Dosis für stationäre Zielvolumina zurück und macht nur die Erweiterungen, die notwendig sind, um den Effekt auf der Basis von 4D-CT berechnen zu können. Dabei werden die Teilchen- und Energiespektren, die im Laufe der Bestrahlung an einem Ort entstehen, voll berücksichtigt. Die prinzipielle Funktion des Algorithmus wird an einem einfachen Simulationsbeispiel getestet und auf seine Konsistenz geprüft. In einem weiteren Schritt werden zur Verifikation in einer Patientenstudie die Ergebnisse der Berechnungsmethode zur absorbierten Dosis mit den Werten einer bekannten, experimentell getesteten Methode (Bert 2006; Bert & Rietzel 2007) zur Berechnung der absorbierten Dosis verglichen. Im zweiten Abschnitt wird der Berechnungsalgorithmus experimentell validiert. Das Bewegungsphantom für biologische Dosimetrie (siehe Kapitel 3) wird zur Messung des Zellüberlebens unter Bewegung verwendet und die Ergebnisse mit denen des Berechnungsalgorithmus verglichen.

4.1 4D Dosisberechnung

4.1.1 Zielsetzung

Bei der Behandlung mit dicht ionisierender Strahlung wie zum Beispiel Kohlenstoffionen im Bereich des Bragg-Maximums spielt deren radiobiologische Wirkung eine besondere Rolle (Kraft 2000) und muss in der Bestrahlungsplanung berücksichtigt werden (Krämer et al. 2003). Wie in Abschnitt 2.1.2 beschrieben, wird die höhere Effektivität von Ionenstrahlen gegenüber Photonenstrahlen in der relativen biologischen Wirksamkeit, *RBW*, zusammengefasst. Formal lässt sich die RBW-gewichtete Dosis D_{bio} aus dem Produkt der absorbierten Dosis D_{abs} und der *RBW* ausdrücken:

$$D_{\text{bio}} = D_{\text{abs}} \cdot RBW \quad (4.3)$$

Die *RBW* kann jedoch, wie in Abschnitt 2.1.3 besprochen, nicht direkt berechnet werden, sondern es muss das Zellüberleben S berechnet werden. Hierzu werden die Koeffizienten $\bar{\alpha}$ und $\bar{\beta}$ des linear-quadratischen Wirkungsgesetzes (Hall & Giaccia 2006) für das gemischte Teilchenstrahlungsfeld bestimmt und es gilt:

$$S = \exp(-\bar{\alpha}D_{\text{abs}} - \bar{\beta}D_{\text{abs}}^2) \quad (4.4)$$

Die Koeffizienten lassen sich durch das Local-Effect-Modell (Scholz et al. 1997) bestimmen. Die Koeffizienten sind neben dem Gewebetyp abhängig von der Dosis D_{abs} und der Zusammensetzung der Teilchen- und Energiespektren $dN/dE(T, E)$, die mit dem

Ort \vec{X} variieren. Nach der Definition der RBW-gewichteten Dosis aus Abschnitt 2.1.3 muss nun aus der Photonenwirkungskurve

$$S = \exp(-\alpha_x D_{\text{Phot}} - \beta_x D_{\text{Phot}}^2) \quad (4.5)$$

mit den aus Messungen bekannten Koeffizienten α_x und β_x diejenige Dosis errechnet werden, die den gleichen Effekt erzielt:

$$D_{\text{bio}} = D_{\text{Phot}} = -\frac{\alpha_x}{2\beta_x} + \sqrt{\left(\frac{\alpha_x}{2\beta_x}\right)^2 - \frac{\ln S}{\beta_x}} \quad (4.6)$$

Die RBW-gewichtete Dosis hängt demnach nichtlinear von der absoluten Dosis ab. Der Weg zur Berechnung des Zellüberlebens bzw. der RBW-gewichteten Dosis unter Bewegungseinfluss führt daher im Kern über die Bestimmung der Teilchen- und Energiespektren am Ort \vec{X} unter Berücksichtigung von dessen Bewegung und der Bewegung des Teilchenstrahls. Aus den Spektren lassen sich dann die absorbierte Dosis D_{abs} , die Koeffizienten $\bar{\alpha}$ und $\bar{\beta}$ sowie das Zellüberleben und die RBW-gewichtete Dosis berechnen.

4.1.2 Bekannte Verfahren zur Berechnung der absoluten Dosis

Die absorbierte Dosis wird mit TRiP unter Berücksichtigung aller Rasterpunkte jedes Feldes berechnet. Eine detaillierte Beschreibung ist in (Krämer et al. 2000) zu finden und wird hier kurz zusammengefasst. Jeder Rasterpunkt l des Bestrahlungsplans repräsentiert einen Einzelstrahl, der durch seine Anfangsenergie E_l^0 , Position (x_l^0, y_l^0) , Strahlbreite σ_l und Teilchenzahl N_l definiert ist. Der Beitrag eines Einzelstrahls zu einem Voxel k ergibt sich nach Abbildung 4.1a aus dem radialen Abstand r_{lk} der Strahlachse zur Voxelposition \vec{X}^k sowie der wasseräquivalenten Tiefe z_k des Voxels in Feldrichtung. Damit ergibt sich im Voxel k die gesamte absorbierte Dosis D_{abs}^k eines Feldes als Summe der Beiträge über alle Rasterpunkte zu

$$D_{\text{abs}}^k = C \cdot \sum_l d(E_l^0, z_k) \cdot N_l \cdot \underbrace{\frac{1}{2\pi\sigma_l^2} \cdot \exp\left(-\frac{r_{lk}^2}{2\sigma_l^2}\right)}_{g_{lk}} \quad (4.7)$$

Darin steht $d(E_l^0, z_k) \left[\frac{\text{MeV}}{\text{g cm}^{-2}} \right]$ für die Tiefendosisverteilung, die als Eingabedatensatz für verschiedene Werte von E_l^0 und z_k tabelliert ist. Der Term $g_{lk} [\text{mm}^{-2}]$ bezeichnet den Anteil des Gaußförmigen, lateralen Strahlprofils. Die Konstante C hat für die angegebenen Einheiten einen Wert von $1.6 \cdot 10^{-8}$. Die absorbierte Dosis ist daher *linear* in den Teilchenzahlen N_l .

4.1.3 Lösungsalgorithmus zur Berechnung von Absolutdosis und RBW-gewichteter Dosis

Der obige Ansatz mit einer Berechnung der Einzeldosen für jede Phase und nachfolgender Aufsummierung ist für die Berechnung der RBW-gewichteten Dosis ungeeignet, da er einen linearen Zusammenhang zwischen Dosis und Teilchenzahl voraussetzt. Die RBW-gewichtete Dosis ist jedoch nach den Gleichungen 4.2-4 *nichtlinear* in der Teilchenzahl. Aus diesem Grund wird zur Berechnung der RBW-gewichteten Dosis für bewegte Zielvolumina eine andere Strategie verfolgt.

Die Berechnung findet auf der Basis der Referenzphase statt. In ihr wird für jedes Voxel das Teilchen- und Energiespektrum unter Berücksichtigung der Beiträge aus den einzelnen Bewegungsphasen bestimmt. Hierzu wird der Voxelmittelpunkt mit Hilfe der gleichen Transformationen, die auch bei (Bert & Rietzel 2007) verwendet werden, in jede weitere CT-Phase i überführt. Durch Anwendung der Teilbestrahlungspläne TP_i auf die zugehörige CT-Phase lassen sich dann die Beiträge zum Teilchen- und Energiespektrum ermitteln. Dazu werden dieselben Teilbestrahlungspläne wie bei (Bert & Rietzel 2007) verwendet. Mit den Beiträgen aus den einzelnen Phasen wird danach das gesamte, gemischte Teilchenfeld berechnet, das sich aus der Bestrahlung unter Bewegung ergibt. Anschließend wird damit das Zellüberleben und nach Gleichung (4.6) die RBW-gewichtete Dosis berechnet. Im Folgenden wird diese Vorgehensweise in Formeln beschrieben.

Zunächst wird die bekannte Berechnung der Koeffizienten $\bar{\alpha}$ und $\bar{\beta}$ für den stationären Fall ohne Bewegung näher betrachtet (Krämer & Scholz 2000; Krämer & Scholz 2006). Diese ergeben sich nach Kanai et al. jeweils als dosisgewichtete Mittelwerte aus den Koeffizienten der Einzelteilchen des gemischten Teilchenspektrums (Kanai et al. 1997):

$$\bar{\alpha}^k = \frac{C}{D_{\text{abs}}^k} \cdot \sum_j \omega_j^k \cdot \frac{dE}{\rho dx}(j) \cdot \alpha_j \quad (4.8)$$

$$\sqrt{\bar{\beta}^k} = \frac{C}{D_{\text{abs}}^k} \cdot \sum_j \omega_j^k \cdot \frac{dE}{\rho dx}(j) \cdot \sqrt{\beta_j} \quad (4.9)$$

Darin steht der Index j stellvertretend für den Rasterpunkt l , die Teilchensorte T und die Teilchenenergie E . Der Ausdruck $dE/\rho dx(j)$ bezeichnet den LET. Die Parameter α_j und β_j werden aus gewebespezifischen Tabellen des Local-Effect-Modells errechnet (Krämer & Scholz 2006; Scholz et al. 1997). Die Gewichte ω_j^k ergeben sich zu

$$\omega_j^k = \omega_{ITE}^k = \frac{dN}{dE}(E_l^0, z_k, T, E) \cdot \Delta E(E_l^0, z_k, T, E) \cdot g_{lk} \cdot N_l \quad (4.10)$$

aus für verschiedene Energien E und Teilchen T tabellierten und normierten Teilchenspektren dN/dE , die als Histogramme mit der Klassenbreite ΔE vorliegen. Gleichungen 4.6-8 besagen anschaulich, dass die Koeffizienten $\bar{\alpha}$, $\bar{\beta}$ und die RBW-

gewichtete Dosis genau dann ausgerechnet werden können, wenn die Anzahl der verschiedenen Teilchensorten und deren Energie am Ort \vec{X}^k bekannt sind.

Auf der Basis der Gleichungen 4.6-4.8 erfolgt der Übergang für bewegte Zielvolumina. Nacheinander wird für jeden Ort \vec{X}_k^{ref} durch Transformation der anatomisch äquivalente Ort \vec{X}_k^i in der i -ten CT-Phase ermittelt. Formal wird also jedes Voxel im Referenz-CT in jede weitere Phase CT_i abgebildet: $\vec{X}_k^{\text{ref}} \xrightarrow{T^i} \vec{X}_k^i$. Wie in Abbildung 4.1(b) dargestellt, wird die neue wasseräquivalente Tiefe $z_k + \Delta z_{ik}$ des Ortes in der Phase CT_i bestimmt. Für jeden Rasterpunkt n des Teilbestrahlungsplans TP_i wird unter Berücksichtigung des möglicherweise angewendeten Kompensationsvektors $(\Delta x_{ni}, \Delta y_{ni}, \Delta z_{ni})$ der radiale Abstand r_{ink} bestimmt. Das bedeutet, an dieser Stelle wird bei Bedarf die Bewegungskompensation berücksichtigt. Aus dem radialen Abstand werden g_{ink} sowie die effektive Tiefe z_{ink} berechnet und zusammen mit der Anfangsenergie des Strahls E_n^0 und der tatsächlich eingestrahlt Teilchenzahl $(N_n + \Delta N_{in})$ gespeichert. Diese 4 Variablen pro Rasterpunkt genügen, um die Wirkung des Rasterpunkts n auf das Voxel k vollständig zu beschreiben. Anschließend werden die gesamten Teilchen- und Energiespektren durch Summation über alle CT-Phasen gebildet und die entsprechenden Koeffizienten berechnet:

$$\omega_{ij}^k = \omega_{inTE}^k = \frac{dN}{dE}(E_n^0, z_{ink}, T, E) \cdot \Delta E(E_n^0, z_{ink}, T, E) \cdot g_{ink} \cdot (N_n + \Delta N_{in}) \quad (4.11)$$

Die Gleichungen (4.7)-(4.9) müssen also um eine Summation über alle CT-Phasen i erweitert werden und lauten dann:

$$D_{\text{abs}}^k = C \cdot \sum_i^{N_{\text{CT}}} \sum_n d(E_n^0, z_{ink}) \cdot (N_n + N_{in}) \cdot \underbrace{\frac{1}{2\pi\sigma_n^2} \cdot \exp\left(-\frac{r_{ink}^2}{2\sigma_n^2}\right)}_{g_{ink}} \quad (4.12)$$

$$\bar{\alpha}^k = \frac{C}{D_{\text{abs}}^k} \cdot \sum_i^{N_{\text{CT}}} \sum_j \omega_{ij}^k \cdot \frac{dE}{\rho dx}(j) \cdot \alpha_j \quad (4.13)$$

$$\sqrt{\beta}^k = \frac{C}{D_{\text{abs}}^k} \cdot \sum_i^{N_{\text{CT}}} \sum_j \omega_{ij}^k \cdot \frac{dE}{\rho dx}(j) \cdot \sqrt{\beta_j} \quad (4.14)$$

Durch Einsetzen dieser Gleichungen in (4.4) und (4.6) ergibt sich dann das Zellüberleben S und die RBW-gewichtete Dosis für bewegte Zielvolumina.

4.1.4 Berechnungsbeispiel

4.1.4.1 Bestrahlungsgeometrie, Bewegungsparameter und Bestrahlungsplanung

Zur Demonstration des Berechnungsalgorithmus wurde ein einfaches Bestrahlungsszenario simuliert. Wie in Abbildung 4.2(a) gezeigt, handelte es sich um eine Kugel, die sich in einem homogenen Medium lateral zur Strahlachse bewegt. Die sinusförmige Bewegungstrajektorie hatte eine Amplitude von 5 mm und eine Periode von 4 s. Die Bewegung wurde in 5 diskrete Phasen unterteilt; die Referenzphase

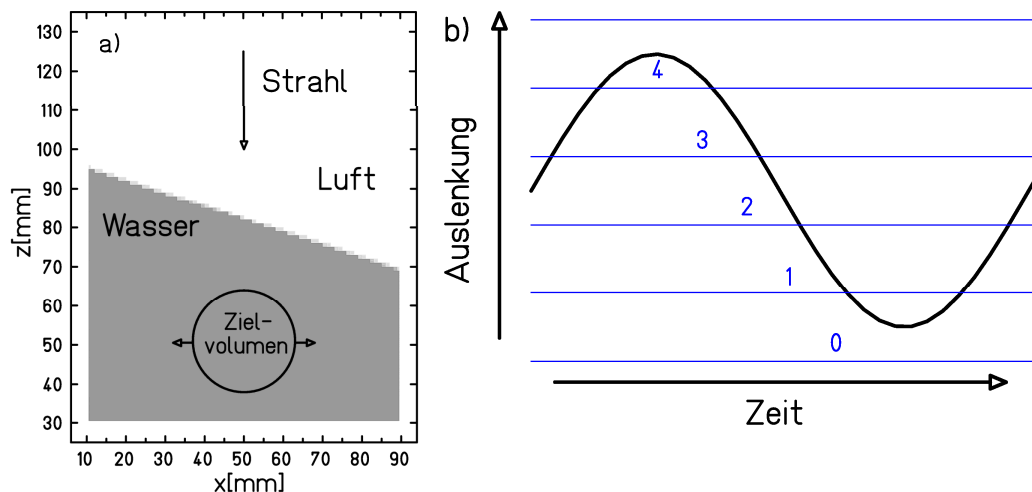


Abbildung 4.2: a) Geometrie der Berechnungssimulation. Eine Kugel mit einem Durchmesser von 30 mm bewegt sich in Wasser lateral zur Strahlachse. b) Einteilung der Bewegungstrajektorie in Phasen.

beinhaltete den Zustand ohne Auslenkung, der gleichzeitig der Startpunkt der Bewegung war. Zunächst wurde für die Referenzphase ein Referenzbestrahlungsplan erstellt. Er bestand aus 11 Energieschichten (265 bis 299 MeV/u) mit insgesamt 1932 Rasterpunkten, deren Teilchenzahlen auf eine homogene RBW-gewichtete Dosis von 3 Gy (RBW) optimiert wurden. Der laterale Rasterabstand betrug 2 mm und der Abstand zwischen den Energieschichten 3 mm. Die Strahlfleckgröße (Halbwertsbreite) wurde auf 5,4 mm festgelegt. Es wurde ein Bestrahlungsplan für eine bewegungskompensierte Bestrahlung erstellt, bei dem zusätzlich zum Referenzplan eine Tabelle mit Korrekturparametern für jede der 5 Bewegungsphasen zur Anpassung der Strahllage an die Bewegung nach dem von Bert und Rietzel beschriebenen Verfahren (siehe auch Abschnitt 2.2) erstellt wurde (Bert & Rietzel 2007).

Zur Simulation des Bestrahlungsablaufs wurde ein an der GSI gemessenes Strahlextraktionsprofil benutzt. Die Zuteilung der Rasterpunkte in einzelne Bewegungsphasen erfolgte gemäß der Bewegung wie in Abbildung 4.2(b) dargestellt. Insgesamt wurden drei verschiedene Bestrahlungsszenarien simuliert:

Statische Referenzbestrahlung: Die Kugel befindet sich im Referenzzustand und der Bestrahlungsplan wird appliziert.

Bestrahlung mit Bewegung: Die Kugel bewegt sich und es wird der Referenzbestrahlungsplan ohne Anpassung der Strahllage an die Bewegung appliziert.

Bestrahlung mit Bewegung und Kompensation: Die Kugel bewegt sich und es wird der Bestrahlungsplan mit Bewegungskompensation appliziert. Die Kompensation wird als ideal angenommen, d.h. in der Realität auftretende Zeitverzögerungen oder Messfehler in der Bewegungstrajektorie werden nicht berücksichtigt.

Für jedes Szenario wurde die RBW-gewichtete Dosis berechnet und Dosis-Volumen-Histogramme erstellt. Weiterhin wurden die LET-gewichteten Energiespektren $dN/dE \cdot dE/\rho dx$ des Primärstrahls und seiner Fragmente an drei Orten im Zielvolumen bestimmt. Die Spektren und Dosisverteilungen der Bestrahlungssimulationen mit Bewegung werden mit denen der statischen Referenzbestrahlung verglichen.

4.1.4.2 Ergebnis: Dosisverteilungen und Teilchenspektren

Die Ergebnisse des Simulationsbeispiels werden anhand von Abbildung 4.3 besprochen. Die 2D-Dosisverteilungen (Spalte 1) zeigen eine homogene Abdeckung für den statischen Referenzplan. Bei Bestrahlung unter Bewegung ohne Kompensation geht die Homogenität verloren und weist Unterdosierungen sowie Dosispitzen auf. Diese ergeben sich aus der Fehlpositionierung einzelner Teilchenstrahlen sowohl in der lateralen Richtung als auch in der Tiefe. Die Dosisverteilung bei bewegungskompensierter Bestrahlung hingegen ist identisch mit dem Ergebnis der stationären Referenz. Die DVHs (Spalte 2) fassen die gleichen Ergebnisse für die komplette Dosisverteilung zusammen. Während stationäre Referenz und bewegungskompensierte Bestrahlung dasselbe Ergebnis aufweisen, ergeben sich für Bestrahlung unter Bewegung ohne Kompensation Abweichungen von der Solldosis von bis zu $\pm 30 \%$.

Die LET-gewichteten Energiespektren der einzelnen Teilchensorten sollen im folgenden für drei ausgewählte Orte im vorderen (Spalte 3), mittleren (Spalte 4) und hinteren Teil (Spalte 5) des Zielvolumens näher erläutert werden. Durch Vergleich der Spektren entlang einer Zeile (zunehmende Tiefe) lassen sich zwei generelle Trends unabhängig von dem Bestrahlungsszenario ausmachen:

- Der Dosisbeitrag niederenergetischer Teilchen (Primärstrahl und Fragmente) nimmt mit zunehmender Tiefe zu. Dies trägt der einfachen Tatsache Rechnung, dass bei einer Ein-Feldbestrahlung die Dosis in den vorderen Teilvolumina zu einem großen Teil durch passierende Teilchen erzeugt wird, die erst in den hinteren Teilen des Zielvolumens stoppen. Teilchen mit einer Energie kleiner als 5 MeV/u haben in allen Teilen des Zielvolumens nur einen sehr geringen Anteil an der Gesamtdosis (Elsässer et al. 2009).
- Der Dosisbeitrag der Fragmente ist in allen Teilen des Zielvolumens deutlich kleiner als der Beitrag des Primärstrahls zur Dosis. Dies ändert sich im Bereich hinter dem Zielvolumen (nicht dargestellt).
- Es zeigt sich, dass auch auf der Ebene der Energiespektren die Ergebnisse von stationärer Referenz und bewegungskompensierter Bestrahlung gleich sind.

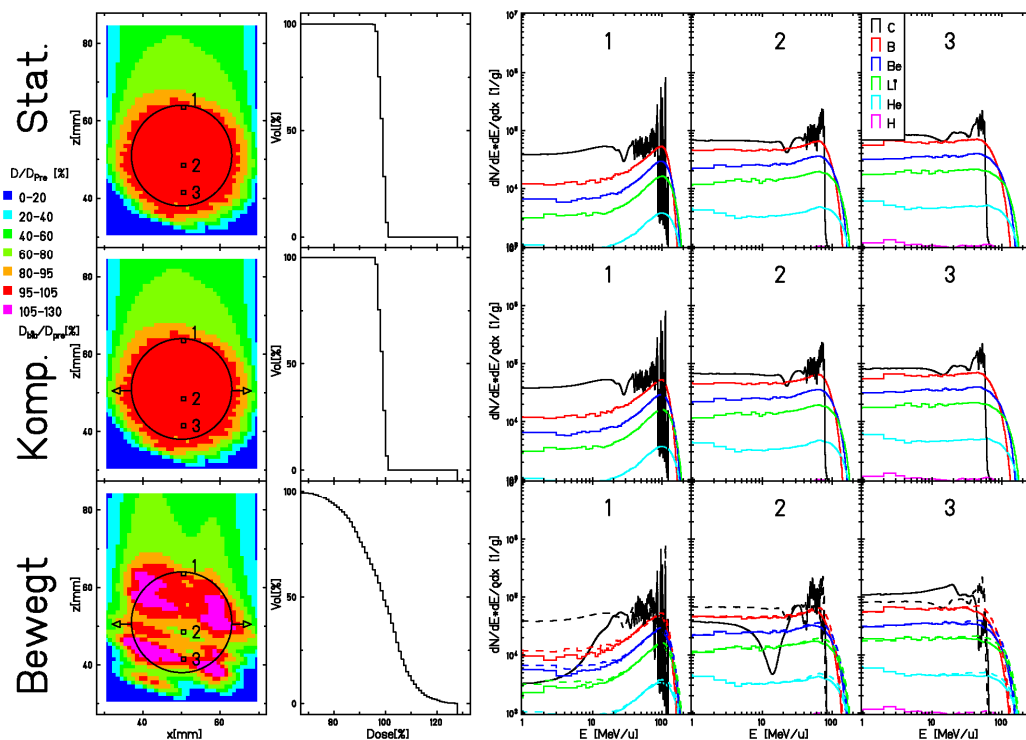


Abbildung 4.3: 2D-Dosisverteilungen (Schicht durch die Mitte der Kugel entlang der Strahlachse), DVHs und LET-gewichtete Energiespektren für die drei Bestrahlungsszenarien. Die Lage des kugelförmigen Zielvolumens ist durch einen Kreis markiert, die Bewegungsrichtung durch Pfeile angedeutet. Die Orte, an denen die Spektren berechnet wurden, sind in den Dosisverteilungen markiert und nummeriert. Die DVHs zeigen den wesentlichen Bereich zwischen 70 % und 130 % der geplanten Zieldosis von 3 Gy (RBW). Die Energiespektren sind für jede Teilchensorte mit einer eigenen Farbe dargestellt. Die Fragmentspektren wurden zur besseren Übersicht mit einem Faktor 10 multipliziert. Zum Vergleich mit dem Referenzbestrahlungsplan ist für das Szenario mit Bewegung ohne Kompensation zusätzlich das Ergebnis der stationären Referenz mit gestrichelten Linien unterlegt.

Ein detaillierter Blick auf die letzte Zeile zeigt das Zustandekommen der Über- und Unterdosierungen bei der Bestrahlung ohne Bewegungskompensation.

Im vorderen Teil des Zielvolumens ist der Anteil niederenergetischer Kohlenstoffionen (<15 MeV/u) gegenüber der statischen Referenz verringert, weil die Schicht niedrigster Energie zu einem Zeitpunkt bestrahlt wird, in dem sich die Kugel hinter weniger Material befindet. Daher ist die radiologische Tiefe des betrachteten Voxels zum Zeitpunkt der Bestrahlung der Ionen, die dort ihr Bragg-Maximum erreichen sollten, kleiner als im Referenzplan angenommen. Das bedeutet, dass die Ionen der niederenergetischsten Schicht erst hinter dem Voxel abstoppen. Dennoch führt dies zu einer relativ kleinen Verminderung der RBW-gewichteten Dosis von nur etwa 5 %, da der Anteil der stoppenden Teilchen an der Gesamtdosis relativ klein ist. Weitere 5 % der Dosis gehen durch Fehlpositionierung der distalen Energieschicht verloren, deren Teilchenzahlbelegung 4,5mal größer ist als bei der proximalen Energieschicht. Diese Verluste werden teilweise durch Fehlpositionierung von Rasterpunkten aus allen

weiteren Energieschichten ausgeglichen. Insgesamt ergibt sich so eine Unterdosierung von 7 %.

Das Spektrum im mittleren Teil des Zielvolumens zeigt ebenfalls eine Verringerung der niederenergetischen Kohlenstoffionen gegenüber der Referenz. Die Strahlen, die zur Energieschicht gehören, deren Bragg-Maximum proximal des Voxels liegt, werden zu einem Zeitpunkt bestrahlt, an dem die radiologische Tiefe des Voxels größer ist, und die Strahlen, die zur Energieschicht mit einem Bragg-Maximum unmittelbar hinter dem Voxel gehören, werden zu einem Zeitpunkt bestrahlt, an dem seine radiologische Tiefe kleiner ist als im Referenzplan. Daraus ergibt sich eine Dosisreduktion von etwa 10 %. Weitere 6 % gehen durch die bereits zuvor erwähnte Fehlpositionierung der hintersten Energieschicht verloren. Zusammen mit den Beiträgen aus den anderen Energieschichten ergibt sich insgesamt eine Unterdosierung von 18 %.

Das Voxel im hinteren Teil des Zielvolumens weist ein Spektrum mit einem erhöhten Anteil von niederenergetischen Kohlenstoffionen auf. Dies ergibt sich aus dem umgekehrten Effekt wie beim mittleren Voxel. An dieser Stelle wird die im Referenzplan proximal gelegene Energieschicht zu einem Zeitpunkt mit verkürzter radiologischer Weglänge bestrahlt und die distal gelegene Energieschicht zu einem Zeitpunkt mit verlängerter radiologischer Weglänge. Dadurch fallen die Bragg-Maxima der zugehörigen Strahlen in das Voxel. Die daraus resultierende Überdosierung von etwa 15 % wird nur teilweise durch die Fehldeposition der Schicht höchster Energie und der dazwischen liegenden Schichten kompensiert, so dass sich in der Summe eine Überdosierung von 9 % ergibt.

4.1.4.3 Diskussion

Aus der Gleichheit der Dosisverteilungen der stationären Referenz und der bewegungskompensierten Bestrahlung lässt sich folgern, dass der Dosisalgorithmus konsistente Ergebnisse liefert. Aus diesem Grund wurde an dieser Stelle auch die Kompensation als ideal angenommen und auf die Berücksichtigung von Effekten wie Zeitverzögerung oder Messunsicherheiten bei der Bestimmung der Bewegungstrajektorie verzichtet. Die Beobachtung, dass proximale Teile des Zielvolumens tendenziell weniger anfällig für Interplayeffekte sind (Bert et al. 2008b), konnte auch in diesem Simulationsbeispiel bestätigt werden. Über- und Unterdosierungen konnten an ausgewählten Stellen detailliert nachvollzogen werden.

4.1.5 Patientenstudie: Vergleich der Absolutdosis mit bekannten Verfahren

4.1.5.1 Motivation

Der in Abschnitt 4.1.3 vorgestellte Algorithmus wurde zur Berechnung der RBW-gewichteten Dosis unter Bewegungseinfluss entwickelt, beinhaltet aber auch die Berechnung der absorbierten Dosis für bewegte Zielvolumina nach Gleichung (4.12). Für die Berechnung der absorbierten Dosis bei bewegten Zielvolumina ist bereits ein

weiteres Verfahren etabliert (Bert & Rietzel 2007). Es bietet sich daher an, den in dieser Arbeit vorgestellten Algorithmus zu verifizieren, indem man die resultierenden Verteilungen der absorbierten Dosis mit denen des bekannten Verfahrens von Bert und Rietzel vergleicht. Um dabei auch noch die klinische Verwendbarkeit des Algorithmus zu demonstrieren, wurde für den Vergleich eine Patientenstudie anhand von 5 Patienten mit Lungentumoren durchgeführt.

4.1.5.2 Material und Methoden

Die 5 Patientendatensätze werden an dieser Stelle nur kurz beschrieben. Ausführlichere Informationen finden sich in der Dissertation von Ch. Bert (Abschnitt 4.1.1) (Bert 2006). Es handelt sich um Patienten mit Lungentumoren verschiedener Größe von 3 cm^3 bis 156 cm^3 . Die CT-Daten wurden am Massachusetts General Hospital in Boston aufgenommen (Rietzel et al. 2005) und als 4D-CT mit jeweils 10 Phasen und einer Voxelgröße von $0,97 \times 0,97 \times 2,5 \text{ cm}^3$ rekonstruiert. Die zur Berechnung notwendigen Transformationen T_i liegen bereits vor und wurden von (Rietzel & Chen 2006) mit Hilfe des Softwarepakets `vtkCISG` (Hartkens 1993) erstellt. Die Transformationen dienen zur Identifizierung anatomisch gleicher Orte im Referenz-CT (Ausatmung) und allen weiteren CT-Phasen. Ihnen liegt eine nicht-rigide Transformationsvorschrift zugrunde, die lokale Deformationen des Lungengewebes berücksichtigt und beschreibt. Die Berechnungen der B-spline Transformationen basieren auf Stützpunkten mit einem Gitterabstand von 15 mm.

Um die Bewegung des Tumors zu modellieren, wurde das Atemsignal zur Festlegung der jeweils gültigen CT-Phase nach der von Lujan et al. vorgeschlagenen Funktion festgelegt (Lujan et al. 1999):

$$x(t) = A_0 - A \cdot \cos^{2n} \left(\pi \left(\frac{t}{T} - \frac{\varphi}{360} \right) \right) \quad (4.15)$$

Darin bedeuten A_0 die Position bei Ausatmung, A die Amplitude der Bewegung, T die Periodendauer und φ die Anfangsphase der Bewegung. Für die Patientenstudie wurde $n = 2$ gewählt. Die Position bei Ausatmung und die Amplitude sind durch das 4D-CT festgelegt. Die Patientenstudie wurde mit 12 verschiedenen Parameterkombinationen durchgeführt, wobei $T \in \{2, 4, 6\text{s}\}$ und $\varphi \in \{0, 90, 180, 270^\circ\}$ gewählt wurden. Die Teilchenextraktion wurde nach dem für die Heidelberger Ionen-Therapieanlage geplanten Extraktionsprofil festgelegt.

Für die einzelnen Patienten wurden die Referenzbestrahlungspläne aus der Dissertation von Ch. Bert (Abschnitt 4.1.2) mit einer Einstrahlrichtung verwendet. Die absorbierte Zieldosis war 1 Gy. Als Bestrahlungsszenario wurde eine bewegungskompensierte Strahlapplikation angenommen, d.h. es wurden Tabellen berechnet, die eine Anpassung der Strahllage in alle 3 Raumrichtungen erlaubt. Für die Kompensation wurden ideale Bedingungen angenommen, d.h. Verzögerungen oder Messunsicherheiten bei der Bestimmung der Tumorposition blieben unberücksichtigt.

Pro Patient wurde für jede der 12 Parameterkombinationen von Periode und Anfangsphase ein Bestrahlungsablauf simuliert wie in Abschnitt 4.1.2 beschrieben. Dabei wurden die Rasterpunkte des Referenzbestrahlungsplans auf die einzelnen Phasen aufgeteilt und ein Satz von Teilbestrahlungsplänen TP_i gebildet.

Auf der Basis dieser Teilbestrahlungspläne fand schließlich die Berechnung der absorbierten Dosis mit der Methode nach Bert&Rietzel und der in diesem Kapitel vorgestellten neuen Methode statt. Das jeweilige Vorgehen wird hier kurz wiederholt:

Methode nach (Bert & Rietzel 2007): Jeder Teilbestrahlungsplan TP_i wurde auf die zugehörige CT-Phase CT_i angewendet und die Dosisverteilung D_i errechnet. Danach wurden die D_i mit Hilfe der Transformationen T_i in die Referenz-Phase überführt und mittels Interpolation aufsummiert, um die resultierende Gesamtdosisverteilung $D_{B\&R}$ zu bestimmen.

Neue Methode: Alle Voxelpositionen \vec{X}^k des Referenz-CT wurden mit Hilfe der Transformation T_i in jedes CT_i überführt. Dort wurden die Teilbestrahlungspläne TP_i verwendet, um die Strahlbeiträge $[g_{ink}, z_{ink}, E_n^0, (N_n + \Delta N_{in})]$ pro Rasterpunkt zu bestimmen. Anschließend findet die Berechnung der Gesamtdosisverteilung D_{neu} nach Gleichung (4.12) statt.

Für die absorbierte Dosis sollten sich im Idealfall keine Unterschiede ergeben. Aufgrund der durch die Diskretisierungen notwendigen Interpolationen und der unterschiedlichen Art und Weise, mit der die Transformationen verwendet werden, lässt sich jedoch erwarten, dass sich auftretende Unterschiede vor allem in Bereichen inhomogener Dosisverteilung ergeben.

Zum Vergleich von der Methode nach Bert & Rietzel und der neuen Methode wurden zum einen die Dosis-Volumen-Histogramme des Tumervolumens verglichen. Zum anderen wurde für jeden Patient und jede Parameterkombination (T, φ) die Differenz der Gesamtdosisverteilungen $D_{neu} - D_{B\&R}$ gebildet, d.h. es wurde voxelweise die Differenz der beiden Dosiswerte berechnet. Zur Auswertung wurde zunächst für jede Parameterkombination Mittelwert und Standardabweichung der relativen Dosisdifferenzen ermittelt. Danach wurden Mittelwert μ und Standardabweichung σ pro Patient jeweils über alle Parameterkombinationen gemittelt. Dies geschah zum einen mit Beschränkung auf das Tumervolumen und zum anderen auf das restliche Bestrahlungsfeld.

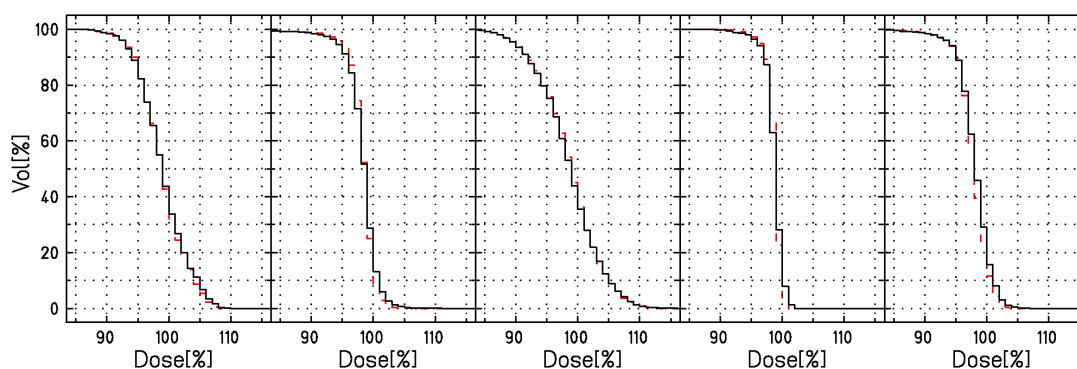


Abbildung 4.4: Ausgewählte DVHs für die Patienten 1-5. Der Dosiswert von 100 % entspricht 1 Gy.

4.1.5.3 Ergebnisse des Vergleichs

Abbildung 4.4 zeigt repräsentative DVHs von allen Patienten. Typischerweise überlappen die Kurven von DVH_{neu} und $DVH_{B\&R}$ oder liegen sehr nah beieinander.

Tabelle 4-1 listet die Ergebnisse der Patientenstudie auf. Die mittlere Dosisdifferenz liegt für alle Patienten sowohl im Zielvolumen als auch im übrigen Bestrahlungsfeld in einem Bereich von ± 2 mGy, d.h. relativ zur Zieldosis von 1 Gy liegen die Differenzen im unteren Promillebereich. Die mittleren Standardabweichungen sind in allen Fällen kleiner als 30 mGy.

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Simulationsstudie nach Patienten gemittelt über alle Parameterkombinationen. Es wurden die mittleren Dosisdifferenzen μ und Standardabweichungen σ sowie ihr Minimum und Maximum berechnet. Die Zieldosis beträgt in allen Fällen 1 Gy. Alle Angaben in mGy.

| Patient | Zielvolumen | | Bestrahlungsfeld ohne Zielvolumen | |
|---------|------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------|
| | μ (Min; Max) | σ (Min; Max) | μ (Min; Max) | σ (Min; Max) |
| A | -2 (-7; 2) | 17 (12; 21) | 0 (0; 0) | 6 (5; 7) |
| B | 0 (-1; 0) | 12 (10; 14) | -1 (-2; -1) | 22 (19; 26) |
| C | 0 (-2; 1) | 9 (8; 10) | 0 (0; 0) | 5 (5; 6) |
| D | 0 (-2; 2) | 9 (7; 11) | -1 (-2; -1) | 20 (17; 21) |
| E | 0 (-3; 3) | 13 (9; 16) | 0 (0; 0) | 11 (7; 16) |

4.1.5.4 Diskussion der Patientenstudie

Die mittleren Differenzen der nach den beiden Verfahren berechneten Verteilungen der absorbierten Dosis sind sowohl im Tumervolumen als auch im gesamten Bestrahlungsfeld sehr gering. Ebenso liegen die Standardabweichungen der Dosisdifferenzen im Tumervolumen und im übrigen Bestrahlungsfeld bei wenigen mGy, was akzeptabel erscheint. Die geringen Unterschiede lassen sich damit erklären,

dass das Verfahren nach Bert & Rietzel aufgrund der Interpolationen, die auf die Transformation der Teildosen aus den übrigen Bewegungsphasen in die Referenzphase folgen, im allgemeinen scharfe Dosisgradienten glättet. Stellt man sich zum Beispiel die Transformation einer Dosisverteilung vor, die homogen ist bis auf einen scharfen Dosiswert, wird dieser nach der Überführung in die Referenzphase im allgemeinen nicht genau auf einer Voxelposition abgebildet, sodass dieser Dosiswert auf die umliegenden Voxelpositionen verteilt und damit geglättet wird.

Insgesamt stimmen die Ergebnisse des neuen Verfahrens mit dem Verfahren nach (Bert & Rietzel 2007) sehr gut überein. Im Folgenden werden die Eigenschaften des Algorithmus diskutiert.

4.1.6 Diskussion des Dosisalgorithmus für bewegte Zielvolumina

Der oben dargestellte Algorithmus zur Berechnung von sowohl absorbierter Dosis als auch RBW-gewichteter Dosis für bewegte Zielvolumina stützt sich auf die Einteilung der Bewegung in diskrete Phasen analog zu einem 4D-CT. Wie die Methode von (Bert & Rietzel 2007) basiert die Berechnung auf 4D-CT, den zugehörigen Transformationen und der Aufteilung der applizierten Rasterpunkte in Teilbestrahlungspläne. Im Unterschied zu (Bert & Rietzel 2007) erfolgt die Berechnung der Dosis ausschließlich in der Referenzphase, in der die Beiträge zum Teilchen- und Energiespektrum aus allen Phasen addiert werden, um daraus anschließend das Zellüberleben und die RBW-gewichtete Dosis zu berechnen. Der Algorithmus ist anwendbar für verschiedene Bestrahlungsszenarien wie Mehrfach-, unterbrochene und bewegungskompensierte Bestrahlung.

In der jetzigen Form basiert der Algorithmus wie für stationäre Bestrahlungen auf der Annahme, dass die Bestrahlung in einem kurzen Zeitraum (etwa < 30 Minuten) erfolgt, d.h. Dosisrateneffekte werden nicht berücksichtigt. Der Algorithmus ist flexibel hinsichtlich der biologischen Eingabedaten. Diese werden mit dem Local-Effect-Modell berechnet, zu dem es auf absehbare Zeit keine praktikable Alternative gibt. Anstelle der hier verwendeten Transformationen, die mit `vtkCISG` erstellt wurden, können auch andere Registrierungsalgorithmen verwendet werden. Die entsprechenden Methoden zum Aufruf der Transformationen sind leicht erweiterbar.

4.2 Experimentelle Validierung des Dosisalgorithmus

4.2.1 Motivation

Bei unkompensierter Strahlanwendung wird ein auf die stationäre Geometrie geplanter, homogener Bestrahlungsplan auf ein bewegtes Zielvolumen eingestrahlt. Dabei entsteht durch die Überlagerung der Bewegung des gescannten Strahls mit der Bewegung des Zielvolumens typischerweise eine Verteilung mit Über- und Unterdosierungen. Dieser Effekt wird als *Interplay* bezeichnet und wurde für gescannte Teilchenstrahlen bereits

von (Bert et al. 2008b) untersucht. Die mit Interplay verbundenen Dosisinhomogenitäten müssen bei Patientenbehandlung absolut vermieden werden. Allerdings kann man sich die prägnanten Dosismuster, die bei unkompensierter Bestrahlung entstehen, zur Validierung von 4D Dosisberechnungen zunutze machen, da sie sehr sensitiv auf die Bestrahlungsparameter sind und demnach eine ungenaue Modellierung der Parameter deutlich erkennbar ist (Bert 2006). Aus diesem Grund wurde der oben vorgestellte Algorithmus zur Berechnung der RBW-gewichteten Dosis mit unkompensierter Bestrahlung getestet. Neben 4DCT und Bestrahlungsplan werden die zeitlich korrelierten Messdaten von Strahlbewegung und Bewegung der Geometrie für die 4D Dosisberechnung verwendet. Wie in Abschnitt 4.1.2 erläutert, lassen sich anhand dieser Daten die Rasterpunkte einzelnen Phasen der Bewegung zuordnen. Daraus ergibt sich ein Teilbestrahlungsplan pro Bewegungsphase, der alle Rasterpunkte enthält, die im Verlauf der Bestrahlung in dieser Bewegungsphase appliziert wurden. Mit Hilfe dieser Teilbestrahlungspläne kann man die in Abschnitt 4.1.3 beschriebene, zeitlich aufgelöste Dosisberechnung durchführen und berechnete mit gemessener Dosisverteilung vergleichen. Für die Experimente wurde das in Kapitel 3 vorgestellte Bewegungsphantom für biologische Dosimetrie zur Messung des Zellüberlebens verwendet.

4.2.2 Bestrahlungsgeometrie und Bestrahlungsparameter

Die Bestrahlungsgeometrie ist in Abbildung 4.5 zu sehen. Sie bestand sortiert nach der Strahlrichtung aus den folgenden Komponenten:

- Um alle Daten vergleichen zu können, wurde auch in diesem Versuch das aus Kapitel 3 bekannte **Doppelkeilsystem** in der Referenzstellung verwendet.
- **Proximaler Film**, der während der Bestrahlung nicht bewegt wird und demnach das stationäre Referenzmuster zeigen muss.
- **Rampenförmiger Absorber**, ebenfalls stationär. Dieser rampenförmige Plexiglasbolus verjüngt sich in Strahlrichtung gesehen von rechts nach links von 35 mm auf 5 mm. Wie im Berechnungsbeispiel (Abschnitt 4.1.4) sorgt er dafür, dass sich das Zielvolumen während der Bestrahlung in Bereiche verminderter und erhöhter radiologischer Tiefe bewegt.
- **Bewegungsphantom** mit einem distalen Film, einem Plexiglasbolus (1 cm) und dem Probenbehälter mit einer MicroWell-Platte.

Es wurde annähernd der gleiche Bestrahlungsplan wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben verwendet. Lediglich die Zieldosis wurde von 6 Gy (RBW) auf 9 Gy (RBW) angehoben, um in der zu erwartenden Dosisverteilung deutliche Dosismaxima- und minima zu erzielen.

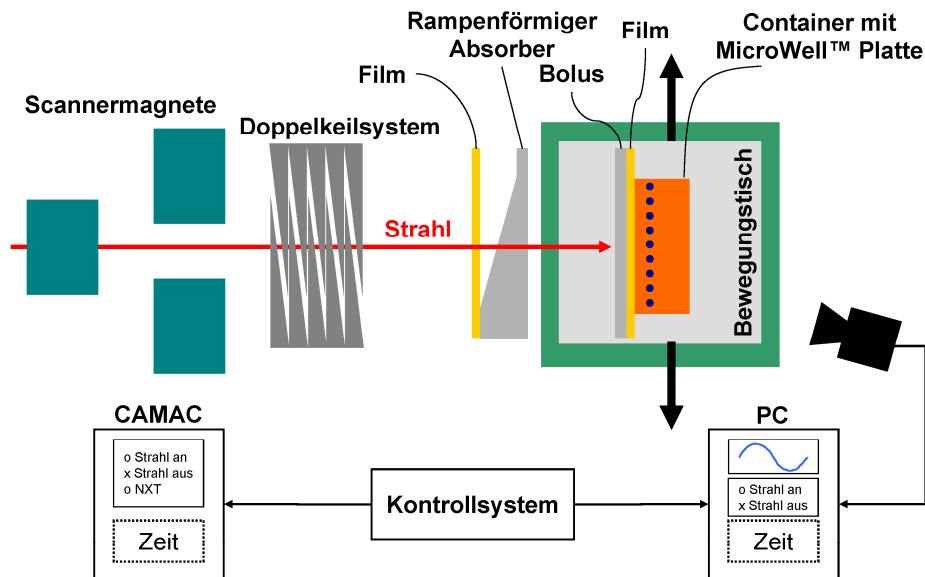


Abbildung 4.5: Experimenteller Aufbau für Messungen ohne Bewegungskorrektur.

4.2.3 Durchführung

Bei den Experimenten ohne Bewegungskompensation wird der Bestrahlungsplan ohne laterale Adaption der Strahlage und ohne Tiefenkompensation appliziert. Um nach der Bestrahlung die Verteilung des Zellüberlebens bestimmen zu können, werden die Tischbewegung und die Strahlextraktion zeitlich korreliert gemessen.

Zur Detektion der Trajektorie des Bewegungsphantoms diente im Unterschied zu der in 3.1.3.2 beschriebenen Methode eine kalibrierte Kamera³¹ (Rate: 40 Bilder pro Sekunde), die eine an dem Bewegungstisch befestigte Infrarot-Leuchtdiode detektiert. Die Kamera wurde über einen PC mit einem LabVIEW³² Programm ausgelesen. Die gemessene Bewegungstrajektorie wurde mit einem Zeitstempel versehen und gespeichert. Zur zeitlichen Korrelation mit den Daten der Strahlextraktion wurden parallel zum Signal der Bewegungstrajektorie über eine DIO-Karte (Digital Input and Output) ebenfalls die Beschleunigersignale Extraktionsanfang und -ende gespeichert.

Der zeitliche Ablauf der Bestrahlung wurde mit einem zweiten, unabhängigen System protokolliert. Hierzu werden die Beschleunigersignale, die Beginn und Ende der Strahlextraktion sowie das Signal zum Wechsel auf den nächsten Rasterpunkt markieren, mit einem Zeitstempel versehen und gespeichert. Während sich die Dauer

³¹ Typ: SVS204MFCL, SVS-Vistek GmbH, Seefeld

³² National Instruments Germany GmbH, München

der Extraktion im Bereich von Sekunden abspielt,³³ läuft die Bestrahlung eines Rasterpunktes im Bereich von 10 ms ab. Zur Datenaufnahme und Speicherung der Beschleunigersignale wurde ein CAMAC System (Computer Aided Measurement And Control) mit einem Clock-Modul mit einer Zeitauflösung im Mikrosekundenbereich verwendet.

Insgesamt wurden vier Bestrahlungen zur Messung des Zellüberlebens ohne Bewegungskompensation durchgeführt, d.h. es wurden vier Messreihen bestimmt. Hierfür wurden fünf Probenbehälter mit je einer MicroWell-Platte verwendet, wobei ein Probenbehälter als unbestrahlte Kontrolle diente. Alle Mikrobehälter der Platten enthielten Zellen.

Vor der Bestrahlung wurden die Probenbehälter mit dem Lasersystem positioniert. Im stationären Zustand wurde ein Koordinatensystem zur Identifizierung des Isozentrums auf den Filmen eingestrahlt, bevor die Bewegung synchron zur Bestrahlung des Zielvolumens initiiert wurde. Während dieser Bestrahlung war die Periode der Bewegung 3,9 s. Die Amplitude der Bewegung betrug bei zwei Probenbehältern 20 mm und wurde dann für die beiden anderen Probenbehälter auf 10 mm verringert, um möglichst mehrere unterschiedliche Dosismuster zu generieren. Bei beiden Amplituden wurde jeweils eine Anfangsphase von 0° (Bewegungstisch ohne Auslenkung) und 90° (Bewegungstisch mit maximaler Auslenkung nach rechts) eingestellt. Im Anschluss an die Bestrahlung der vorgenannten Proben, wurde der Probenbehälter mit den Kontrollen ohne Bestrahlung für etwa 5 min auf das Phantom gestellt und bewegt.

4.2.4 Auswertung

4.2.4.1 Filmdaten

Von den beiden Filmen hat vor allem der distale, bewegte Film eine sehr wichtige Rolle vor der Aufarbeitung der Zellproben. Um die korrekte Berechnung der Zellüberlebensverteilung, die vor der aufwändigen Aufarbeitung der Messproben bekannt sein muss, qualitativ beurteilen zu können, dient ein visueller Vergleich des berechneten Absolutdosis-Musters und der Filmschwärzung. Für den Fall, dass die sofortige Berechnung der Dosisverteilung direkt im Anschluss an das Experiment beispielsweise aufgrund von Fehlern in den Messdaten der Strahlextraktion nicht möglich sein sollte, bietet die Filmschwärzung die Möglichkeit, das zu erwartende Zellüberleben grob abzuschätzen, was für die Festlegung der auszusäenden Zellanzahl in der Regel ausreichend ist. Der proximale Film dient zum Nachweis der korrekten Applikation des Bestrahlungsplans, d.h. zeigt im Normalfall das Muster des stationär applizierten Bestrahlungsplans.

³³ Typischerweise 2,2 s Strahlextraktion und 2,2 s bzw. 3,3 s Extraktionspause ohne bzw. mit Energiewechsel

Wie bereits beim Versuch in Kapitel 3 wurden die Filme innerhalb einer zentralen ROI statistisch auf Mittelwert, Standardabweichung und Homogenität untersucht. Für den stationär gelagerten, proximalen Film wurde zusätzlich die Halbwertsbreite des zentralen Schwärzungsprofils bestimmt.

4.2.4.2 Zelleexperimente

Da einerseits die Dosisverteilung bei unkompensierter Bestrahlung aufgrund der Abhängigkeit von der Teilchenextraktion nicht vorhersagbar ist, andererseits aber das Zellüberleben für die einzelnen Messpunkte vor der Aufarbeitung der Zellen bekannt sein muss (siehe Abschnitt 3.1), muss die zeitlich aufgelöste Berechnung des Zellüberlebens direkt im Anschluss an die Experimente stattfinden. Sie gliederte sich in folgende Arbeitsschritte:

- Bestimmen der Teilbestrahlungspläne durch Zuteilung der Rasterpunkte zu bestimmten Phasen der Bewegung
- Berechnung der Verteilungen des Zellüberlebens und der RBW-gewichteten Dosis nach dem neuen Algorithmus (Abschnitt 4.1.3)
- Bestimmung der mittleren Überlebenswerte und deren Standardabweichungen innerhalb der einzelnen Mikrobehälter der MicroWell-Platte

Am Ende des Berechnungsprozesses stand dann eine Tabelle, die Mittelwert und Variation des Zellüberlebens innerhalb der Fläche jedes Mikrobehälters auflistet. Im Anhang 7.3 befindet sich zur Illustration ein Beispiel einer solchen Tabelle. Aus der Tabelle wurden dann aufgrund der endlichen Ressourcen³⁴ 10 Proben pro Platte für die Aufarbeitung ausgewählt. Auswahlkriterium war zum einen eine möglichst kleine Variation des Zellüberlebens. Dies sollte Proben mit einer möglichst homogenen Dosisbelegung aller Zellen bevorzugen und Proben mit hohen Dosisgradienten, d.h. heterogen bestrahlten Zellen, vermeiden. Zum anderen wurde auf ein ausgewogenes Verhältnis von Proben in verschiedenen Dosisbereichen abgezielt.

Gemäß dem berechneten Dosislevel wurde die Aufarbeitung der Zellen, wie in Abschnitt 3.1.1.4 beschrieben, durchgeführt, d.h. es wurden letztlich so viele Zellen ausgesät, dass in jeder Kulturflasche etwa 100 Kolonien zu erwarten sind. Da es sich um Einzelmessungen handelt, wurde der Fehler jedes Messpunktes, σ_j^S , ebenfalls wie in Abschnitt 3.1.1.4 beschrieben ausgerechnet. Messwert und Messfehler, die sich auf das Zellüberleben beziehen, wurden in die RBW-gewichtete Dosis D_j^{Mess} und deren Fehler σ_j^D umgerechnet. Abschließend wurde daraus der mittlere Fehler $\bar{\sigma}^D$ bestimmt. Zum Vergleich der Messwerte D_j^{Mess} mit der Rechnung nach der neu entwickelten Rechenmethode aus Abschnitt 4.1.3 wurde pro Messpunkt j die Differenz von

³⁴ Die Gesamtzahl der Messpunkte aus einem Experiment ist durch den zur Verfügung stehenden Platz in den Brutschränken limitiert.

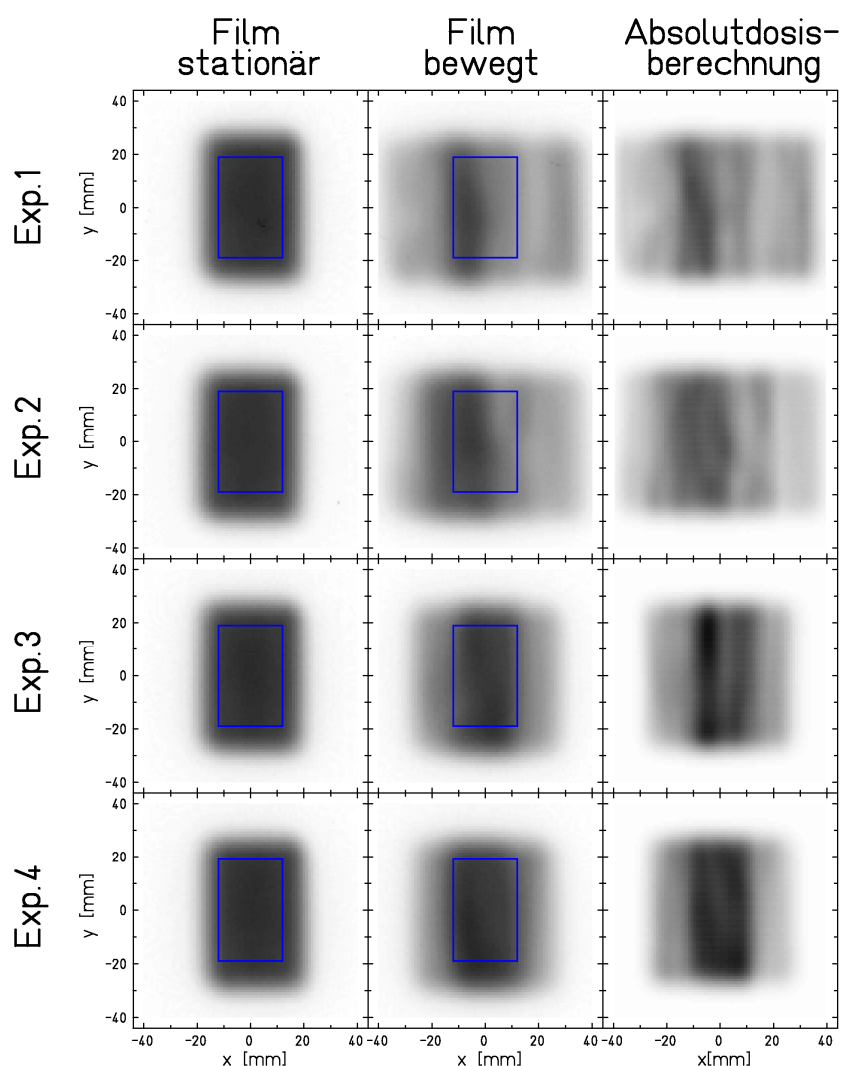


Abbildung 4.6: Schwärzungsverteilungen des proximalen, stationär positionierten Films (links), des distalen, beweglichen Films (mitte) und der berechneten absorbierten Dosis am Ort der Messproben (rechts). Der Vergleich zwischen der Dosisverteilung und des Schwärzungsmusters des bewegten Films diente der qualitativen Prüfung der Berechnung vor der Aufarbeitung der Zellproben. Die Filme wurden innerhalb der

berechneter RBW-gewichteter Dosis mit der gemessenen gebildet, $(D_j^{\text{Mess}} - D_j^{\text{Rech}})$. Pro Messreihe wurde aus allen Messpunkten die mittlere Dosisdifferenz $\overline{\Delta D}$ und die Standardabweichung $\sigma_{\Delta D}$ errechnet. Beide Werte wurden mit dem mittleren Fehler $\overline{\sigma}^D$ verglichen.

4.2.5 Messergebnisse

4.2.5.1 Filme

Die Berechnung der Dosisverteilungen für alle vier Experimente benötigte insgesamt etwa 1,5 Stunden – die biologischen Proben wurden in dieser Zeit in Eis gelagert. Wie

in Abbildung 4.6 dargestellt ist, ergab sich qualitativ eine gute Übereinstimmung der berechneten absoluten Dosis mit der Schwärzungsverteilung des distalen, bewegten Films.

Die Halbwertsbreiten der proximalen, unbewegten Filme waren für die vier Einzelexperimente 36,6 mm, 36,8 mm, 37,2 mm und 37,0 mm. Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst. Die homogene Filmschwärzung des vorderen, unbewegten Films schwankt im Mittel um den Wert 1,45. Der distale Film zeigt auf Grund der Bewegung ein inhomogenes Schwärzungsmuster, das sich in der vergrößerten Standardabweichung widerspiegelt. Die mittlere Filmschwärzung der Filme nimmt mit verringerter Bewegungsamplitude ab.

Tabelle 4-2: Ergebnisse der statistischen Analyse der Filmschwärzungen innerhalb einer ROI für den vorderen und hinteren Film. Mittelwerte und Standardabweichung geben die optische Nettodichte des Films nach Abzug des Grundscheiters wieder. Für die vier Experimente sind jeweils die Amplitude A und die Anfangsphase φ gegeben.

| Maß | | Proximaler Film | Distaler Film |
|---|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Exp 1 $A=2\text{cm}$ $\varphi=90^\circ$ | Mittelwert \pm Standardabweichung | $1,457 \pm 0,037$ | $1,083 \pm 0,185$ |
| | Homogenität | 0,975 | 0,829 |
| Exp 2 $A=2\text{cm}$ $\varphi=0^\circ$ | Mittelwert \pm Standardabweichung | $1,440 \pm 0,030$ | $1,165 \pm 0,184$ |
| | Homogenität | 0,979 | 0,842 |
| Exp 3 $A=1\text{cm}$ $\varphi=90^\circ$ | Mittelwert \pm Standardabweichung | $1,463 \pm 0,034$ | $1,348 \pm 0,086$ |
| | Homogenität | 0,977 | 0,936 |
| Exp 4 $A=1\text{cm}$ $\varphi=0^\circ$ | Mittelwert \pm Standardabweichung | $1,453 \pm 0,041$ | $1,408 \pm 0,077$ |
| | Homogenität | 0,972 | 0,946 |

4.2.5.2 Zelleexperimente

Abbildung 4.7 und Abbildung 4.8 zeigen die berechneten Verteilungen des Überlebensniveaus zusammen mit den Messergebnissen. Die geometrische Anordnung der für die Aufarbeitung ausgewählten Messproben ist aus den 2D-Verteilungen ersichtlich. Die genauen Messwerte und ihre Fehler lassen sich in den zugehörigen Profilen ablesen.

Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind in Tabelle 4-3 aufgelistet. Die berechneten Verteilungen der RBW-gewichteten Dosis passen innerhalb der Messungenauigkeit gut zu den Messwerten. Für jedes Einzelexperiment liegt die mittlere Dosisdifferenz $\overline{\Delta D}$ innerhalb des ermittelten Dosisfehlers $\overline{\sigma}^D$. Die Standardabweichung der Dosisdifferenzen $\sigma_{\Delta D}$ ist erwartungsgemäß etwa so groß wie der Dosisfehler $\overline{\sigma}^D$. Betrachtet man die Gesamtheit aller Punkte ergeben sich Dosisdifferenzen von -149 ± 565 mGy (RBW). Zum späteren Vergleich mit den Messwerten aus Kapitel 3 und 5 sei an dieser Stelle die auf eine Dosis von 6 Gy (RBW) normierte relative Differenz von $-2,5 \pm 9,4$ % erwähnt.

Tabelle 4-3: Ergebnisse der statistischen Analyse der Differenz zwischen gemessener und berechneter RBW-gewichteter Dosis. Werte für die Einzelexperimente 1-4 und das Gesamtergebnis aus allen Messungen. Die Angaben in Prozent ergeben sich durch Normierung auf 6 Gy (RBW) und dienen der besseren Vergleichbarkeit der Messwerte mit den Ergebnissen von Kapitel 3 und 5.

| Experiment | Mittlerer Dosisfehler $\overline{\sigma}^D$ der Messwerte | Mittlere Dosisdifferenz \pm Standardabweichung |
|------------|---|--|
| | [mGy (RBW)] (%) | $\overline{\Delta D} \pm \sigma_{\Delta D}$ [mGy (RBW)] |
| 1 | 579 (9,6) | -298 \pm 500 |
| 2 | 480 (8,0) | -238 \pm 414 |
| 3 | 460 (7,7) | -12 \pm 202 |
| 4 | 532 (8,9) | -209 \pm 767 |
| Gesamt | 513 (8,5) | -149 \pm 565 |

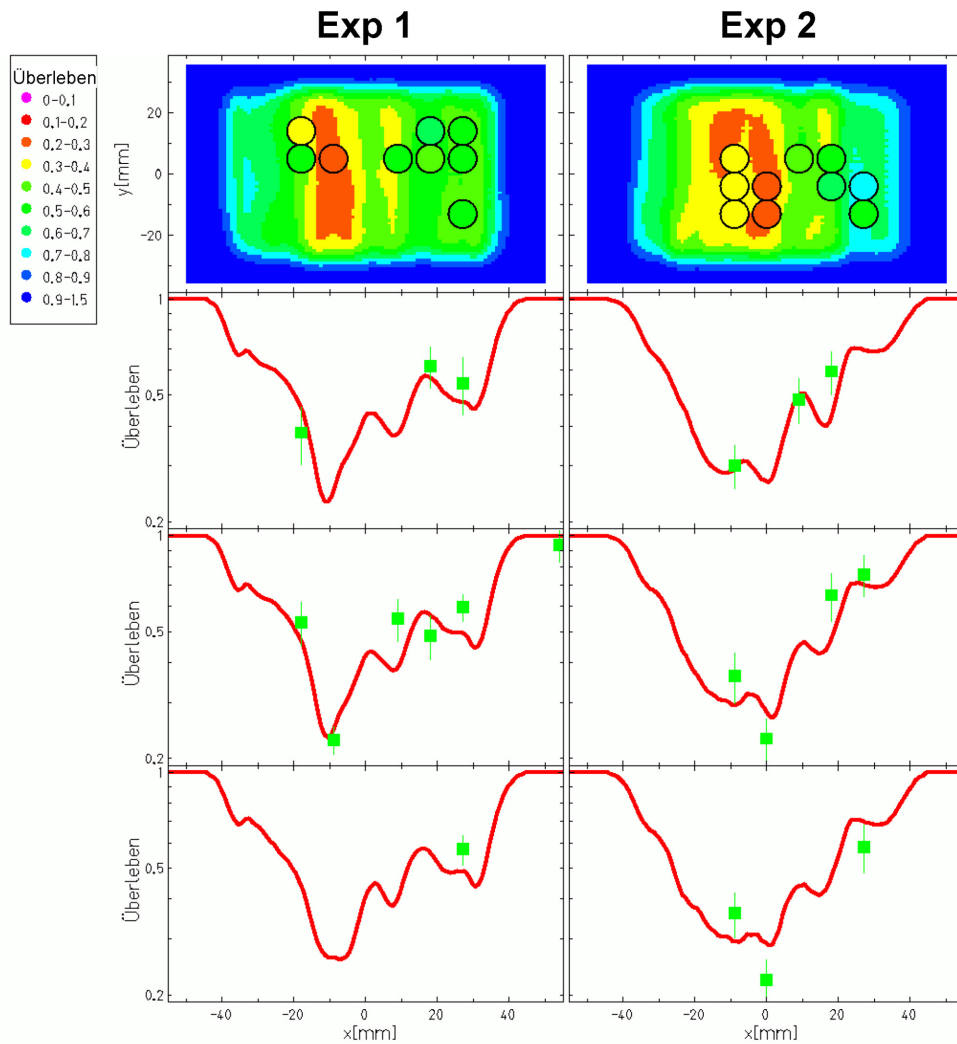


Abbildung 4.7: Berechnete 2D-Verteilungen und Profile des Zellüberlebens nach Bestrahlung unter Bewegung ohne Kompensation für die ersten beiden Messungen mit großer Amplitude. Position und Ergebnis der experimentell ermittelten Zellüberlebenswerte sind in der 2D-Verteilung durch die Kreise und dessen Füllfarbe dargestellt. In den Profilen sind die Messpunkte und ihre Fehler eingezeichnet. Die roten Kurven stellen das berechnete Überlebensniveau dar. Links ist Experiment 1, rechts Experiment 2 gezeigt. Die Bewegungsamplitude betrug 20 mm.

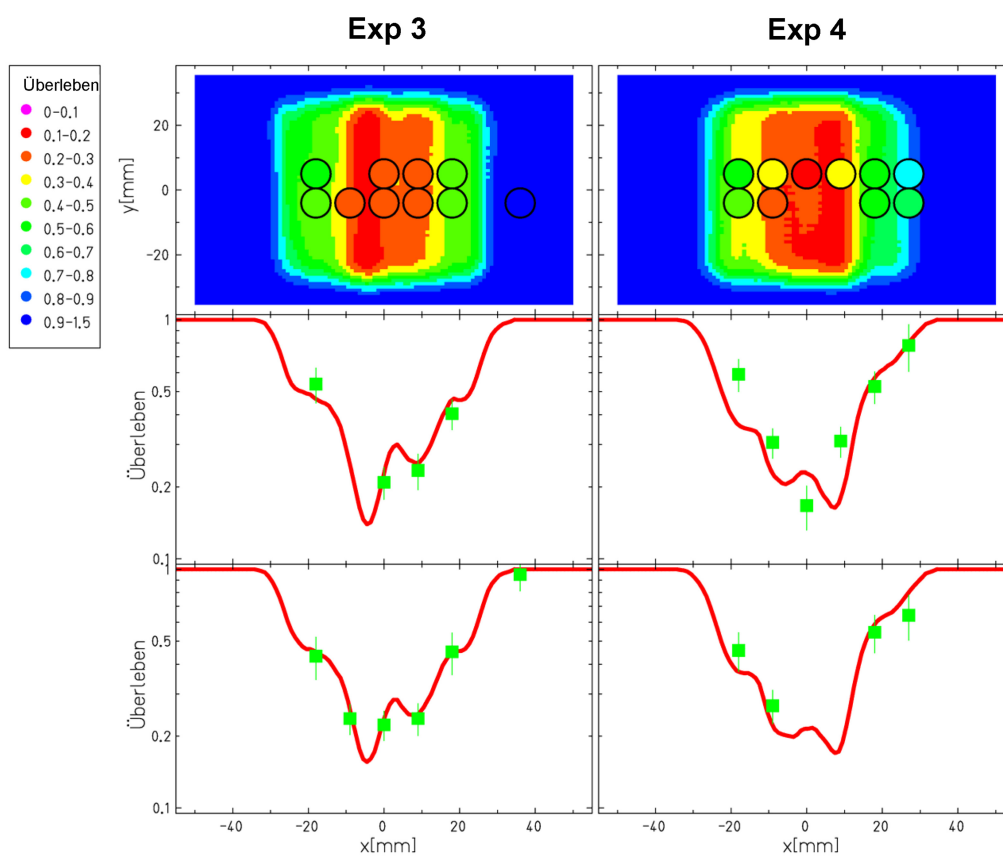


Abbildung 4.8: Analog zu Abbildung 4.7 werden hier die Ergebnisse der beiden Messungen mit einer Bewegungsamplitude von 10 mm gezeigt.

4.2.6 Diskussion

Die Berechnung der RBW-gewichteten Dosisverteilungen direkt im Anschluss an die Experimente ist zeitkritisch, aber mit handelsüblichen Rechnern durchführbar. Die Bestimmung der Teilbestrahlungspläne aus den gemessenen Strahlextraktionsdaten lässt sich zügig umsetzen und die RBW-gewichtete Dosis hinreichend schnell berechnen, um mit der Aufarbeitung der Zellen zu beginnen.

Die proximalen, stationär positionierten Filme zeigen eine homogene Schwärzung bei vergleichbarer mittlerer Filmschwärzung. Die distalen, bewegten Filme zeigen eine für unkompenzierte Bestrahlungen typische inhomogene Schwärzungsverteilung. Das Muster der Verteilung ändert sich mit der Amplitude und der Anfangsphase der Bewegung. Wie zu erwarten war, nehmen die mittlere Filmschwärzung und die Homogenität mit der Verkleinerung der Amplitude zu, da weniger Dosis außerhalb des Zielvolumens deponiert wird.

Die Berechnungen des Zellüberlebens und der RBW-gewichteten Dosis stimmen gut mit den Messwerten überein. Die mittlere Differenz zwischen Rechnung und Messung von 150 mGy (RBW) wird zusammen mit ähnlichen Ergebnissen aus Kapitel 3 und 5 in der abschließenden Diskussion (Abschnitt 6.2) näher betrachtet. In allen vier Messreihen geben die Berechnungen die inhomogene Dosisverteilung innerhalb der Messfehler korrekt wieder. Die Messfehler liegen im erwarteten Bereich von etwa 500 mGy (RBW). Messungen mit Bewegung ohne Kompensation sind nicht reproduzierbar, da die Teilchenextraktion nicht exakt gesteuert werden kann und bereits geringe Änderungen das Dosismuster modifizieren. Aus diesem Grund können zur Verkleinerung der Messfehler keine Wiederholungen der Messreihen durchgeführt werden.

5 Bewegungskompensierte Bestrahlung

| | | |
|-------|--|----|
| 5.1 | Aufbau und Auswertung | 86 |
| 5.1.1 | Aufbau | 86 |
| 5.1.2 | Bestrahlungsplanung | 87 |
| 5.1.3 | Auswertung: Filme | 88 |
| 5.1.4 | Auswertung: Zellüberleben | 89 |
| 5.2 | Ergebnisse der Bewegungskompensationsexperimente | 90 |
| 5.2.1 | Filme | 90 |
| 5.2.2 | Zellüberleben | 92 |
| 5.3 | Zusammenfassung und Diskussion | 95 |

Es ist das erklärte Ziel der GSI, die Präzision der gescannten Ionentherapie, die bei der Behandlung von stationären Tumoren erzielt wurde, auch auf die Behandlung bewegter Tumoren zu übertragen. Dabei stellt die bewegungskompensierte Bestrahlung mit einer zeitgleichen Anpassung der Strahlage, der Strahlreichweite und der Teilchenanzahl das Verfahren dar, das theoretisch optimal die Bestrahlung des Tumors bei maximaler Schonung des umliegenden gesunden Gewebes erlaubt (Bert 2006). Dem Aufbau eines Prototyps zur Bewegungskompensation widmete sich bereits eine Dissertation (Grözinger 2004), die auch eine erste Machbarkeitsstudie zur bewegungskompensierten Bestrahlung enthielt. In den letzten drei Jahren wurde ein verbessertes System von N. Saito et al. aufgebaut (Saito et al. 2009) (siehe auch Abschnitt 2.2). Bei mehreren Experimenten wurde unter Bewegung eine Validierung der absoluten Dosis durchgeführt (Bert et al. 2009b; Bert et al. 2007). Dieses Kapitel beschreibt die Experimente, die zur biologischen Dosimetrie für bewegte Zielvolumina mit dem Bewegungsphantom für biologische Proben durchgeführt wurden. Es wurden zwei Bestrahlungsszenarien, nämlich bewegungskompensierte und stationäre Referenzbestrahlung, experimentell untersucht und sowohl miteinander als auch mit der Rechnung verglichen. Um vor der zeitaufwändigen Auswertung der Zellproben eventuell aufgetretene offensichtliche Fehler im Bestrahlungsablauf, insbesondere bei den Experimenten mit Bewegungskompensation, zu überprüfen, wurden erneut radiographische Filme benutzt.

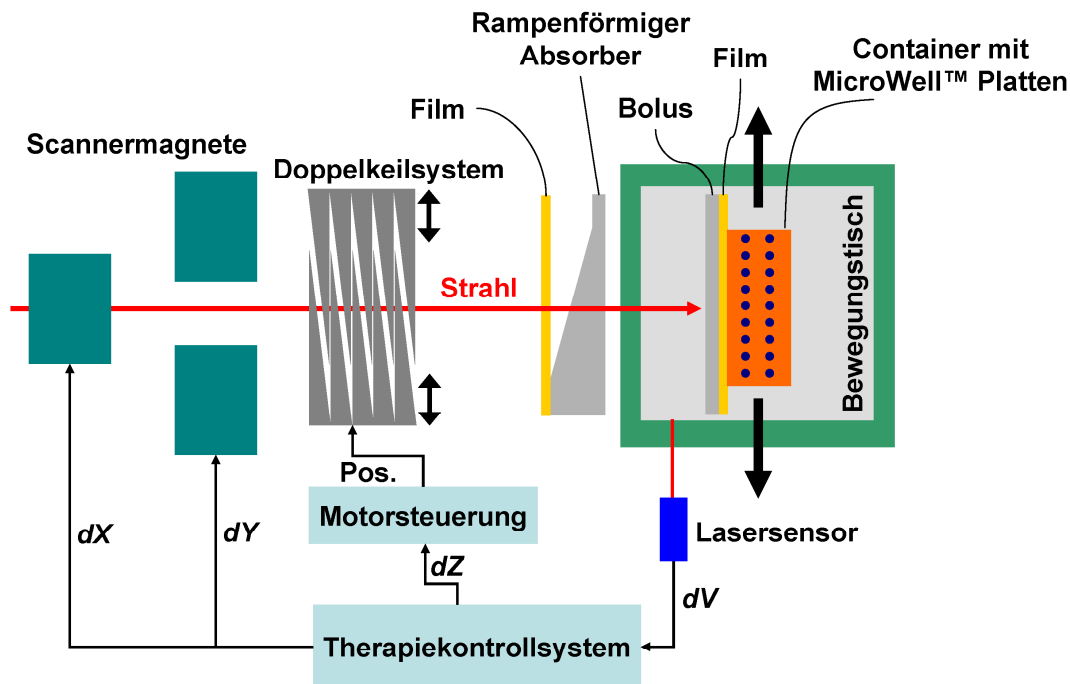


Abbildung 5.1: Schematischer Aufbau für die Experimente zur Validierung des Kompensationssystems (Aufsicht). Zur Anpassung der Strahlage und -reichweite werden die Scannermagnete bzw. das Doppelkeilsystem verwendet. Das Therapiekontrollsystem führt an Hand der gemessenen Bewegungstrajektorie eine direkte Berechnung des Kompensationsvektors durch. Für die stationären Referenzmessungen stehen der Bewegungstisch still und das Doppelkeilsystem in der Referenzposition.

5.1 Aufbau und Auswertung

5.1.1 Aufbau

Der prinzipielle Aufbau entspricht den Versuchsanordnungen von Kapitel 3 und 4. Wie in Abbildung 5.1 dargestellt ist, kombiniert er die stationäre Position des rampenförmigen Absorbers mit der Verwendung des Therapiekontrollsystems zur Durchführung von bewegungskompensierten Bestrahlungen. Neu ist die Verwendung des Doppelkeilsystems zur aktiven Anpassung der Strahlreichweite. Die Notwendigkeit zur Tiefenkompensation wird in Abbildung 5.2 verdeutlicht. Durch die Bewegung befindet sich das Zielvolumen je nach Bewegungsphase hinter mehr oder weniger Material des Rampenbolus im Vergleich zur Referenzphase. Daher ändert sich mit der Bewegung die radiologische Tiefe des Zielvolumens. Zur bewegungskompensierten Bestrahlung genügt es daher nicht, allein die laterale Strahlage an die Position des Zielvolumens anzupassen, sondern es muss auch die Reichweite des Strahls angepasst werden.

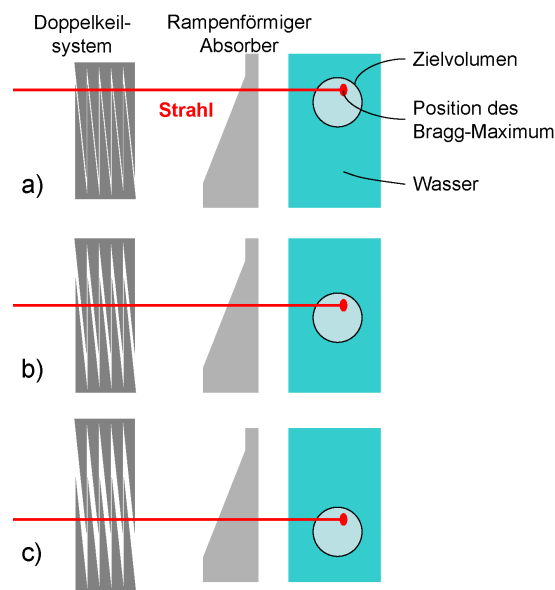


Abbildung 5.2: Rolle des Rampenbolus während der Experimente zur Bewegungskompensation. Während der Bestrahlung wandert das Zielvolumen in Bewegungsphasen, in denen sich verglichen mit der Referenzphase (b) mehr (a) oder weniger (c) Material im Strahlweg befindet. Daher muss das Keilsystem in einigen Phasen geschlossen oder geöffnet werden, um denselben Ort im Zielvolumen zu bestrahlen.

Der Lasersensor (Abschnitt 3.2) diente zur Messung der Bewegungstrajektorie. Das Signal des Lasers wurde als analoges Spannungssignal an das Kompensationssteuermodul geleitet und dort weiterverarbeitet. Die Auslenkung des Bewegungstisches von der Referenzlage wurde relativ zur Maximalamplitude und dem zugehörigen Maximalspannungspegel bestimmt und als Korrekturwert dX wie in Kapitel 2 beschrieben zur Sollposition des Strahls addiert (Bert et al. 2007; Grözinger 2004; Saito et al. 2009). Des Weiteren wurde die Auslenkung direkt aus der bekannten Form des Rampenbolus in eine Änderung der Materialdicke dZ umgerechnet und an die Motorsteuerung gesendet. Diese errechnete hieraus die Position des Keilsystems, welche die Reichweitenänderung entsprechend ausgleicht (Saito et al. 2009).

5.1.2 Bestrahlungsplanung

Zur Bestrahlung wurde erneut der in Abschnitt 3.2.2.2 beschriebene Plan verwendet (Details im Anhang 7.2). Die Optimierung wurde für eine Dosis von 6 Gy (RBW) durchgeführt. Retrospektiv wurde die Dosisberechnung mit einem verbesserten physikalischen Strahlmodell unter Berücksichtigung der Mehrfachstreuung (Iancu et al. 2009) und auf der Basis des LEM III (Elsässer et al. 2008b) ausgeführt.

Experimente: In mehreren Strahlzeiten wurden insgesamt 4 bewegungskompensierte Bestrahlungen und 3 stationäre Referenzbestrahlungen durchgeführt. Bei jeder

Bestrahlung kamen 2 MicroWell-Platten zum Einsatz, bei denen das Zellüberleben jeweils entlang zweier Profile gemessen wurde.

Bei Referenzbestrahlungen wurden die Probenbehälter jeweils mit dem Raumlasersystem des Bestrahlungsplatzes im Isozentrum gemäß der Bestrahlungsplanung ausgerichtet. Das Keilsystem befand sich während der gesamten Bestrahlung in der Referenzstellung.

Die bewegungskompensierten Bestrahlungen wurden mit einer Amplitude von 20 mm, einer Periodendauer von etwa 3,4 s und einer Anfangsphase von 90° (Bewegungstisch in Strahlrichtung maximal rechts) durchgeführt. Die Bewegung wurde synchron zur Bestrahlung des Zielvolumens gestartet. Die Nullposition (Bewegungstisch ohne Auslenkung) entsprach der Stellung bei den Referenzbestrahlungen. Einmal stand der Probenbehälter ungewollt um 15 mm nach rechts verschoben auf dem Bewegungstisch³⁵, sodass das Zielvolumen im Probenbehälter um die entsprechende Länge versetzt appliziert wurde. Die Verschiebung wurde jedoch nach der Bestrahlung bemerkt, vermessen und bei der Auswertung berücksichtigt. Wie im Folgenden dargestellt, ergaben sich trotz der Verschiebung sinnvolle Messergebnisse. Bei jeder Durchführung wurden für die stationäre Referenz und die bewegungskompensierte Bestrahlung getrennte Kontrollen angelegt.

5.1.3 Auswertung: Filme

Die Filme wurden unmittelbar nach den Experimenten entwickelt und der Verlauf der Bestrahlung, insbesondere der Bewegungskompensation, qualitativ überprüft, um im Hinblick auf die aufwändige Auswertung der Zellexperimente die geplante Bestrahlung der Zellproben sicherzustellen. Auch bei weniger offensichtlichen Fehlern können die Filme als etabliertes Detektorsystem (Spielberger et al. 2001; Spielberger et al. 2002; Spielberger et al. 2003) bei Bedarf retrospektiv dazu benutzt werden, um den tatsächlichen Bestrahlungsverlauf zu rekonstruieren.

Sowohl der proximale als auch der distale Film wurden analog zu dem in Abschnitt 3.2.2.4 beschriebenen Verfahren ausgewertet, d.h. sie wurden:

- eingescannt mit einer Auflösung von 1 mm,
- innerhalb einer ROI statistisch analysiert (Mittelwert μ , Standardabweichung σ und Homogenität $H = 1 - \sigma / \mu$),
- auf die Halbwertsbreite des zentralen Profils hin untersucht.

Anschließend wurden die Ergebnisse von stationärer Referenz und bewegungskompensierter Bestrahlung verglichen. Hierbei wird in zwei Gruppen unterschieden, die bei verschiedenen Entwicklungsbedingungen entwickelt wurden.

³⁵ Beim Aufbau war irrtümlich zunächst der Container mit dem Raumlasersystem ausgerichtet und dann erst die Nullposition des Tisches eingestellt worden.

Innerhalb einer Gruppe können die Entwicklungsbedingungen jedoch als konstant angenommen werden. Die Filmergebnisse dienen zur Unterstützung der mit den Zellexperimenten erzielten Ergebnisse.

5.1.4 Auswertung: Zellüberleben

Bei der Aufarbeitung der Zellen zur Bestimmung des klonogenen Überlebens kam für jedes Einzelexperiment die in Abschnitt 3.1.1 beschriebene Methode zum Einsatz. Da bei diesem Experiment pro Bestrahlungsszenario drei Einzelexperimente mit vergleichbaren Bedingungen stattfanden, wurde dies bei der Ermittlung des Gesamtergebnisses und dessen Fehler berücksichtigt und die Analyse wie folgt durchgeführt:

Zu jedem Einzelexperiment gehört eine Messreihe $i \in \{1,2,3\}$ mit je M Messpunkten $j \in \{1, \dots, M\}$. Für jeden Messpunkt wurde der Mittelwert $\bar{S}_j = 1/3 \cdot \sum_i S_{ji}$ aus den Messwerten S_{ji} der Einzelexperimente bestimmt. Der Fehler f_j^S des Messpunktes bestimmt sich aus dem Standardfehler (Fehler des Mittelwertes), d.h. aus der Standardabweichung σ_j der Verteilung der Messwerte der Einzelexperimente geteilt durch die Wurzel aus der Anzahl n der Einzelexperimente:

$$f_j^S = \sigma_j / \sqrt{n} = \sigma_j / \sqrt{3} \approx \sigma_j / 1,73 \quad (5.16)$$

Die Daten der Einzelmessung, bei welcher der Probenbehälter verschoben war, wurde nicht mit den anderen zusammengefasst und wurde bei der Auswertung als Einzelmessung behandelt, d.h. wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben.

Die Positioniergenauigkeit der MicroWell-Platten wurde auf 1 mm bzw. 2 mm für den verschobenen Probenbehälter abgeschätzt. Zur Darstellung der Ergebnisse wurde das gemessene Zellüberleben zum einen mit der berechneten 2D-Verteilung des Überlebens dargestellt und zum anderen als 1D-Profil mit den ermittelten Fehlern f_j^S aufgetragen.

Für jeden Messpunkt wurde aus dem Zellüberleben \bar{S}_j und dessen Fehler f_j^S die RBW-gewichtete Dosis D_j und deren Fehler f_j^D nach Gleichung (4.4) bestimmt. Aus der Mittelung über alle Messpunkte j ergab sich daraus pro Bestrahlungsszenario der mittlere Dosisfehler der Messung, \bar{f}_{Szen}^D . Anhand der Dosiswerte wurden drei Vergleiche durchgeführt:

- V1. Gemessene RBW-gewichtete Dosis der stationären Referenzbestrahlung mit der berechneten Dosis.** Dieser Vergleich zwischen Messung und Rechnung für eine Bestrahlung ohne Bewegung dient als Referenz, welche die zu erwartende maximale Genauigkeit vorgibt, die für Bestrahlungen mit Bewegung zu erwarten ist. Hierzu wurde pro Messpunkt der berechnete von dem gemessenen

Dosiswert abgezogen ($D_j^{\text{Stat}} - D_j^{\text{Rech}}$). Für den berechneten Dosiswert wurde die endliche Größe der Mikrobehälter berücksichtigt durch Mittelung der RBW-gewichteten Dosis über deren Fläche. Schließlich wurden die mittlere Dosisdifferenz $\overline{\Delta D}_{V1}$ sowie deren Standardabweichung σ_{V1} aus allen Messpunkten gebildet und zu dem mittleren Dosisfehler der Messung bei stationärer Bestrahlung in Beziehung gesetzt.

V2. *Gemessene RBW-gewichtete Dosis der bewegungskompensierten Bestrahlung mit der berechneten Dosis.* Mit Hinblick auf die in V1 gemessene Übereinstimmung der Messung mit der Rechnung lässt sich eine Aussage über den Erfolg der Bewegungskompensation treffen. Da das Ziel der Bewegungskompensation die Herstellung des Ergebnisses der stationären Referenz ist, wurden die Messungen mit der Berechnung für eine stationäre Bestrahlung verglichen. Wie zuvor wurde die mittlere Dosisdifferenz $\overline{\Delta D}_{V2}$ zwischen Messung und Rechnung sowie deren Standardabweichung σ_{V2} bestimmt und mit dem mittleren Dosisfehler der Messung bei bewegungskompensierter Bestrahlung verglichen.

V3. *Gemessene RBW-gewichtete Dosis der stationären Referenzbestrahlung mit der gemessenen Dosis der bewegungskompensierten Bestrahlung.* Dieser Vergleich dient unabhängig von der Rechnung als Test für den Erfolg der Bewegungskompensation. Hierzu wurde pro Messpunkt die Differenz zwischen beiden Messergebnissen, ($D_j^{\text{Komp}} - D_j^{\text{Stat}}$), bestimmt und daraus die mittlere Dosisdifferenz $\overline{\Delta D}_{V3}$ und deren Standardabweichung σ_{V3} berechnet. Der Messfehler der Dosisdifferenz ergibt sich aus der Summe der Fehler der Dosismessungen der beiden Bestrahlungsszenarien zu $\bar{f}^{\Delta D^2} = \bar{f}_{\text{Komp}}^{D^2} + \bar{f}_{\text{Stat}}^{D^2}$

Zusätzlich wurden alle Werte in Prozent relativ zur Zieldosis von $D_{\text{Ziel}} = 6 \text{ Gy}$ (RBW) ausgedrückt. Die statistische Analyse der drei Vergleiche V1-3 geschah

- S1.** für die Messpunkte jeder MicroWell-Platte getrennt (entspricht jeweils einer Position in der Tiefe),
- S2.** unter Berücksichtigung aller Messpunkte,
- S3.** unter Einschränkung auf die Messpunkte im Zielvolumen.

5.2 Ergebnisse der Bewegungskompensationsexperimente

5.2.1 Filme

In allen Fällen zeigten die Filme nach der Entwicklung direkt im Anschluss an die Experimente qualitativ keine auffälligen Abweichungen. Abbildung 5.3 zeigt beispielhaft die Filmschwärzungsverteilungen und Profile für eine stationäre Referenzbestrahlung und eine bewegungskompensierte Bestrahlung. Während bei der

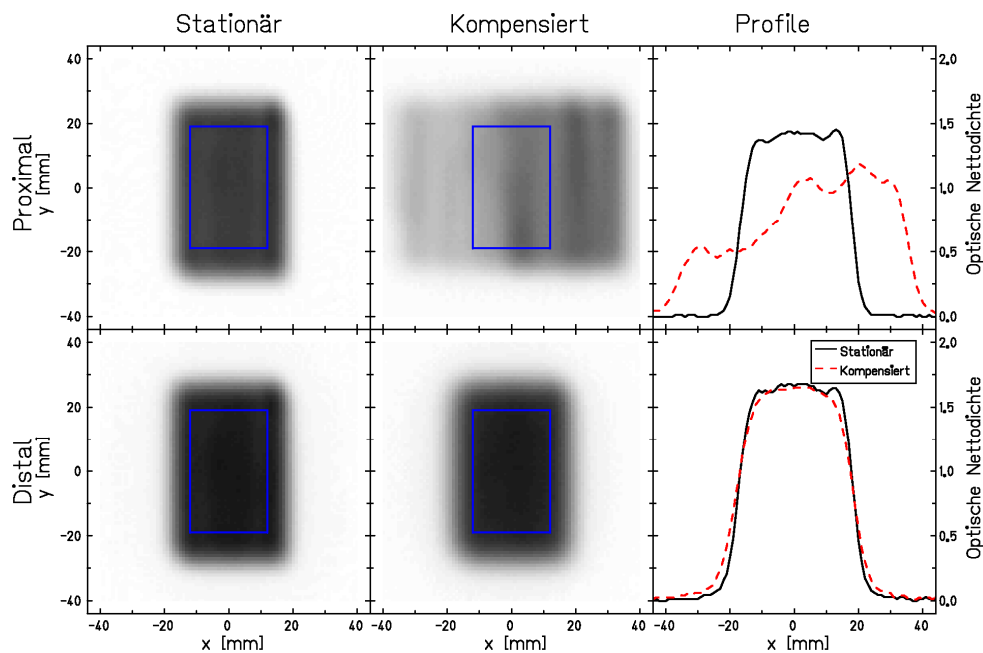


Abbildung 5.3: Schwärzungsverteilungen aus zwei repräsentativen Messungen des proximalen und distalen Films für stationäre Referenz und bewegungskompensierte Bestrahlung. Profile sind jeweils bei $y=0$ dargestellt. Die ROI ist durch das blaue Rechteck dargestellt und weist die Fläche aus, für deren Schwärzungsverteilung Mittelwert, Standardabweichung und Homogenität gebildet wurden.

stationären Bestrahlung sowohl proximaler (A) als auch distaler (C) Film eine homogene Schwärzung im Bereich des Zielvolumens aufweisen, zeigt der stationär positionierte, proximale Film (B) bei der bewegungskompensierten Bestrahlung eine inhomogene Schwärzung, die eine Folge der Anpassung der Strahlage an die Bewegung ist. Der distale Film (D) zeigt dagegen auch unter Bewegung aufgrund der Bewegungskompensation ein homogenes Schwärzungsmuster wie bei der Referenzbestrahlung.

Die Halbwertsbreite der bewegten Filme beträgt 36,1; 36,1 und 37,7 mm bei stationärer Bestrahlung und 36,5; 37,2; 36,9 und 37,2 mm bei bewegungskompensierter Bestrahlung. Die Ergebnisse der statistischen Analyse innerhalb der ROI sind in Tabelle 5-1 gezeigt.

Die folgenden Aussagen sind jeweils innerhalb einer Gruppe von Filmen gültig, die unter vergleichbaren Bedingungen entwickelt wurden. Deutlich spiegelt sich der Unterschied zwischen den beiden Bestrahlungsszenarien auf den vorderen Filmen wider. Mittelwert und Homogenität sind für den bewegungskompensierten Film kleiner, während die Standardabweichung größer ist als bei der stationären Referenzbestrahlung. Die hinteren Filme zeigen für beide Bestrahlungsszenarien ähnliche Ergebnisse. Die Abweichungen der Mittelwerte liegen innerhalb einer Standardabweichung.

Tabelle 5-1: Statistische Analyse der Schwärzungsverteilung innerhalb einer ROI für den proximalen und distalen Film. Mittelwert μ und Standardabweichung σ geben die optische Nettodichte an. Die gestrichelte Linie teilt die Filme in zwei Gruppen, die bei unterschiedlichen Entwicklungsbedingungen entwickelt wurden.

| Experiment | Proximal | | Distal | |
|---------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|
| | $\mu \pm \sigma$ | Homogenität | $\mu \pm \sigma$ | Homogenität |
| Stationär 1 | $1,394 \pm 0,028$ | 0,98 | $1,629 \pm 0,031$ | 0,98 |
| Stationär 2 | $1,417 \pm 0,041$ | 0,97 | $1,630 \pm 0,032$ | 0,98 |
| Kompensiert 1 | $0,877 \pm 0,164$ | 0,81 | $1,599 \pm 0,040$ | 0,98 |
| Stationär 3 | $1,429 \pm 0,038$ | 0,97 | $1,491 \pm 0,055$ | 0,96 |
| Kompensiert 2 | $1,081 \pm 0,490$ | 0,54 | $1,492 \pm 0,048$ | 0,97 |
| Kompensiert 3 | $0,949 \pm 0,400$ | 0,58 | $1,520 \pm 0,050$ | 0,97 |
| Kompensiert 4 | $1,006 \pm 0,453$ | 0,55 | $1,483 \pm 0,053$ | 0,96 |

5.2.2 Zellüberleben

Die Ergebnisse der biologischen Experimente sind zusammen mit dem berechneten Zellüberleben in Abbildung 5.4 dargestellt. Die Positionen und Ausdehnung der Messpunkte relativ zur Dosisverteilung lassen sich hier übersichtlich ablesen. Qualitativ zeigen sich keine großen Abweichungen zwischen den Messungen und der Berechnung. Die exakten Messwerte und ihre Fehler sind in Abbildung 5.5 ersichtlich. In den Profilen C und D sind ebenfalls die Ergebnisse der Einzelmessung mit verschobenem Probenbehälter zu sehen. Für Bewegungskompensation und stationäre Referenz ergeben sich im Mittel etwa die gleichen Messunsicherheiten. Für die stationären Referenzmessungen ergibt sich ein mittlerer Fehler von $\bar{f}_{\text{Stat}}^D = 311 \text{ mGy (RBW) (5,3 \%)}$ aus den drei Zellüberlebensmessungen. Für die bewegungskompensierten Messungen ist der mittlere Fehler $\bar{f}_{\text{Komp}}^D = 258 \text{ mGy (RBW) (4,2 \%)}$. Die Differenz aus beiden Messungen hat damit einen mittleren Fehler von $\bar{f}^{\Delta D} = 404 \text{ mGy (RBW) (6,7\%)}$.

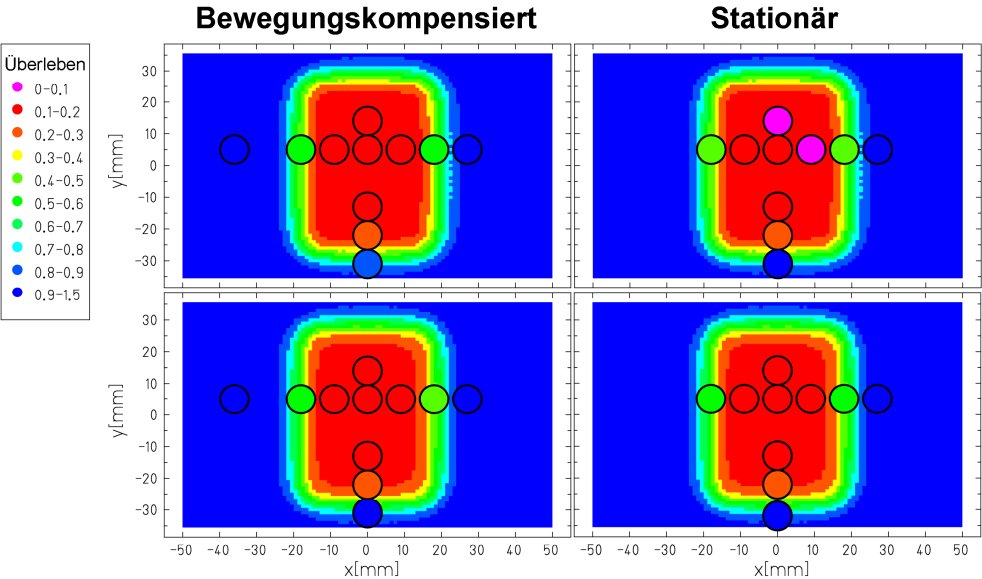


Abbildung 5.4: Gemessene und berechnete 2D Verteilungen des Zellüberlebens. Die Ergebnisse für die bewegungskompensierte Bestrahlung sind in der linken Spalte (A,C) und für die stationäre Referenz in der rechten Spalte (B,D) dargestellt. Die experimentellen Ergebnisse der vorderen (A,B) und der hinteren (C,D) Platte sind innerhalb der Begrenzung der Messpunkte (schwarze Kreise) ebenfalls farblich kodiert.

Tabelle 5-2: Ergebnisse der statistischen Analyse der Differenzen der RBW-gewichteten Dosis aus den drei Vergleichen. Alle Angaben in Prozent bezogen auf die Zieldosis von 6 Gy (RBW).

| Vergleich | Analyse S1 | |
|--|------------------|----------------|
| | Proximale Platte | Distale Platte |
| Messung stationär – Rechnung | | |
| $\overline{\Delta D_{V1}} \pm \sigma_{V1}$ | 0,0 ± 9,3 | -6,5 ± 7,2 |
| Messung bewegungskompensiert | | |
| - Rechnung | -8,0 ± 5,9 | -2,1 ± 5,4 |
| $\overline{\Delta D_{V2}} \pm \sigma_{V2}$ | | |
| Messung bewegungskompensiert | | |
| - Messung stationär | -10,7 ± 7,8 | 2,6 ± 5,8 |
| $\overline{\Delta D_{V3}} \pm \sigma_{V3}$ | | |

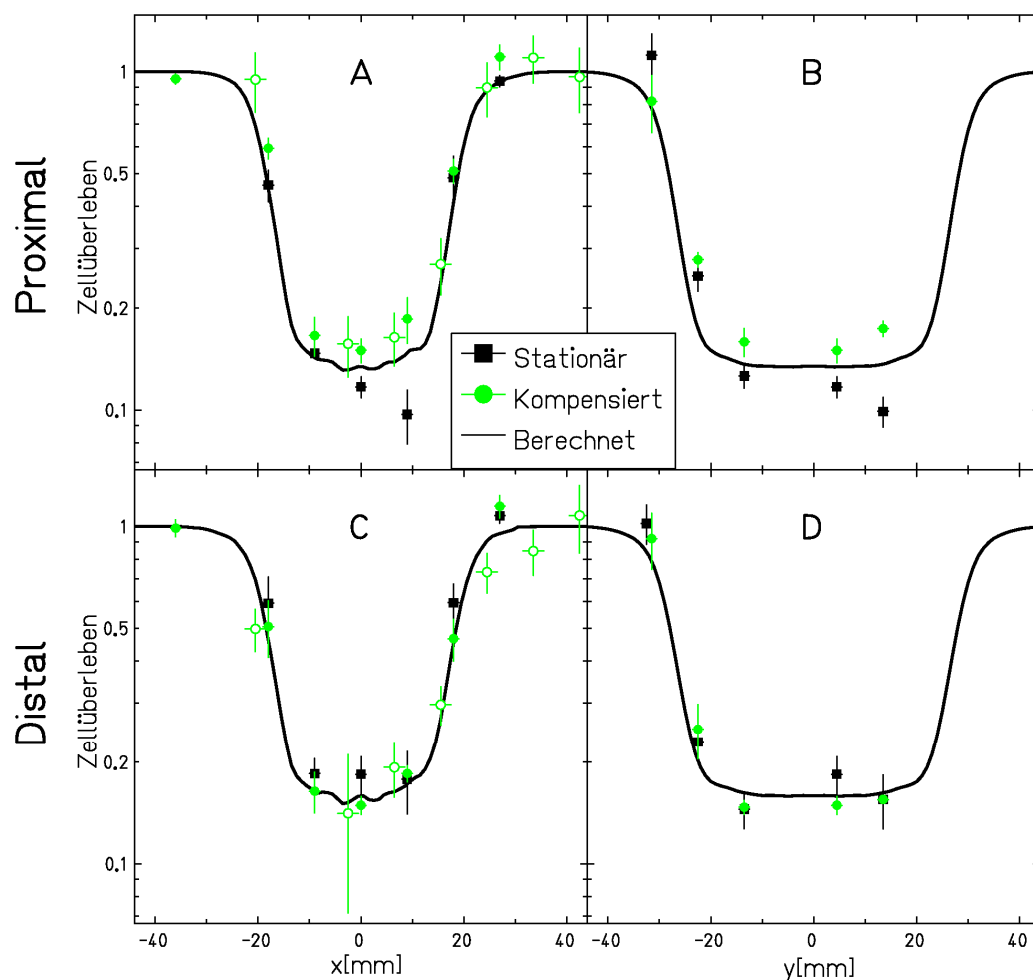


Abbildung 5.5: Gemessenes Zellüberleben mit Fehlern im Vergleich zur Berechnung. Vertikale Fehlerbalken zeigen den Fehler der Zellüberlebensmessung an und horizontale Fehlerbalken geben die Positioniergenauigkeit der Proben wieder. Die obere Reihe zeigt die Profile der vorderen Platte mit dem horizontalen Profil (A) und dem vertikalen Profil (B). Analog zeigt die untere Reihe das horizontale (C) und das vertikale (D) Profil. Die Messwerte, die aus dem verschobenen Probenbehälter resultieren, sind durch offene Symbole gekennzeichnet.

Die Ergebnisse der Vergleiche V1-3 zwischen gemessener und berechneter RBW-gewichteter Dosis bei stationärer bzw. bewegungskompensierter Bestrahlung sind in Tabelle 5-2 aufgelistet. Dort sind die Ergebnisse nach den beiden MicroWell-Platten aufgeschlüsselt (Analyse S1). Fasst man die Ergebnisse beider Platten zusammen und betrachtet zum einen alle Messpunkte (Analyse S2) und zum anderen nur die Messpunkte innerhalb des Zielvolumens (Analyse S3), ergeben sich die in Tabelle 5-3 gelisteten Resultate.

Tabelle 5-3: Ergebnisse der statistischen Analyse der Dosisdifferenzen bei Betrachtung aller Messwerte und bei Einschränkung auf das Zielvolumen.

| Vergleich | S2 Gesamtes Bestrahlungsfeld | S3 Zielvolumen |
|--|------------------------------------|-------------------|
| Messung stationär – Rechnung $\overline{\Delta D_{V1}} \pm \sigma_{V1}$ | -3,3 ± 8,8 | 2,6 ± 6,5 |
| Messung bewegungskompensiert – Rechnung $\overline{\Delta D_{V2}} \pm \sigma_{V2}$ | -5,1 ± 6,3 | -2,9 ± 4,4 |
| Messung bewegungskompensiert – Messung stationär $\overline{\Delta D_{V3}} \pm \sigma_{V3}$ | -3,7 ± 9,6 | -5,5 ± 7,8 |

5.3 Zusammenfassung und Diskussion

In diesem Kapitel wurde eine Experimentserie zur Validierung des Kompensationssystems für bewegte Zielvolumina mittels biologischer Dosimetrie vorgestellt. Außerdem wurden in den Experimenten Filme eingesetzt, um qualitativ den erfolgreichen Ablauf der Bewegungskompensation vor der aufwändigen Zellaufarbeitung zu bestätigen.

Eine mehrfache Wiederholung der Einzelexperimente ermöglichte eine statistische Analyse sowie Abschätzung der Fehler. Experimente mit stationärem biologischem Detektorsystem wurden zur Charakterisierung des Messsystems ebenfalls mehrfach durchgeführt.

Die Anpassung der Strahlposition an die Bewegung erfolgte sowohl in der lateralen Richtung als auch in der Tiefe. Die Trajektorie des Zielvolumens bestand aus einer periodischen Sinusbewegung. Ein stationärer rampenförmiger Absorber proximal des Zielvolumens erzeugte kontinuierliche Änderungen der radiologischen Tiefe. Die Ergebnisse der bewegungskompensierten Bestrahlung wurden mit denen der stationären Referenzbestrahlungen verglichen. Darüber hinaus wurden die Messergebnisse jeweils den berechneten Werten gegenübergestellt.

Die Filmanalyse für die bewegten, distalen Filme zeigte eine im Mittel leicht verringerte Filmschwärzung im Vergleich zu dem entsprechend positionierten Film bei der stationären Referenzbestrahlung. Die Schwärzungsdifferenz liegt jedoch noch innerhalb der Schwärzungsschwankungen der beiden Filme. Die gemessenen Homogenitäten in den distalen Filmen von 0,98 sind vergleichbar mit Ergebnissen früherer Messungen bei bewegungskompensierten Bestrahlungen (Bert et al. 2007). Es wurden keine offensichtlichen Fehlpositionierungen des Strahls in den lateralen Richtungen beobachtet. Die Vergrößerung der Halbwertsbreite bei der Bewegungskompensation

war kleiner als 0,5 mm. Die proximalen, stationär positionierten Filme zeigen wie erwartet sehr unterschiedliche Schwärzungsmuster für die beiden Bestrahlungsszenarien. Während bei der stationären Bestrahlung die Filmschwärzung die lateralen Abmessungen des Zielvolumens widerspiegelt, ergibt sich bei der Bewegungskompensation ein inhomogenes Schwärzungsmuster, das über die Abmessungen des Zielvolumens hinaus auf beiden Seiten um die Amplitude der Bewegung verteilt ist. Dies weist auf die unterschiedliche Bestrahlung im Eingangskanal hin, die sich im Allgemeinen bei der bewegungskompensierten Bestrahlung im Vergleich zu einer stationären Bestrahlung ergibt.

Die ermittelten Fehler der Messungen \bar{f}_{Stat}^D und \bar{f}_{Komp}^D , die sich aus dem Mittelwert der nach Gleichung (5.16) bestimmten Standardfehler ergibt, passen gut zu den Ergebnissen für die ermittelten Fehler der Einzelexperimente, die in Kapitel 3 und Kapitel 4 vorgestellt worden sind. Multipliziert man die Standardfehler der in diesem Kapitel beschriebenen Messungen mit dem Faktor $\sqrt{3}$, um den Fehler der Einzelexperimente abzuschätzen, ergibt sich ein Dosisbereich von etwa 450 – 550 mGy (RBW), in dem auch die Fehler der Einzelexperimente von Kapitel 3 und 4 liegen.

Der Vergleich der gemessenen RBW-gewichteten Dosis der stationären Referenz mit der berechneten Dosis zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen Vorhersage und Experiment. Die mittleren Abweichungen von der Rechnung, $\overline{\Delta D}_{V1}$, betragen 0,0 % (proximale Platte) und -6,5 % (distale Platte). Der mittlere Fehler \bar{f}_{Stat}^D der Messung von 5,3 % ist damit kleiner als der Wert für die Abweichung der distalen Platte. Gründe für diese Abweichung könnten auch hier die bereits in Kapitel 4 beobachtete leichte Überschätzung der berechneten RBW-gewichteten Dosis von etwa 3 % sein. Betrachtet man nämlich die Messpunkte beider Platten zusammen so liegen die mittleren Dosisdifferenzen $\overline{\Delta D}_{V1}$ bei -3,3 % für das gesamte Bestrahlungsfeld und 2,6 % im Zielvolumen. Die zugehörigen Standardabweichungen σ_{V1} von 8,8 % und 6,5 % sind wie zu erwarten größer gleich \bar{f}_{Stat}^D . Die Schwankung der Differenz zwischen Messung und Rechnung setzt sich nämlich zusammen aus dem Fehler der Messung \bar{f}_{Stat}^D und der Schwankung der Dosis innerhalb der endlich großen Mikrobehälter. Hiervon sind vor allem die Messpunkte am Rand des Zielvolumens betroffen, die auf Grund der großen Dosisgradienten in diesem Bereich sehr sensitiv auf Positionierungsungenauigkeiten sind.

Beim Vergleich V2 der gemessenen RBW-gewichteten Dosis nach bewegungskompensierter Bestrahlung mit der Berechnung ist die Abweichung für die vordere Platte mit -8,0 % etwas größer als der Fehler der Messung von $\bar{f}_{\text{Komp}}^D = 4,2$ %. Bei der Betrachtung der Messergebnisse beider Platten ergibt sich jedoch eine verringerte Abweichung von -5,1 % für das gesamte Bestrahlungsfeld und -2,9 % für das Zielvolumen. Damit stimmt das Messergebnis innerhalb des Messfehlers mit der Dosisberechnung für eine stationäre Bestrahlung überein. Allerdings deuten die Messergebnisse auch hier auf eine Überschätzung der RBW-gewichteten Dosis von etwa 3 % hin. Generell könnte die Ursache für die Überschätzung zwei Quellen haben, nämlich Fehler im zu Grunde liegenden biologischen Modell oder Fehler bei der

Berechnung der absorbierten Dosis. Aus den hier vorgestellten Messungen zum Zellüberleben kann nicht zwischen beiden unterschieden werden. In Kapitel 6 werden die Messungen im Hinblick auf die Genauigkeit des Local-Effect-Modell noch einmal diskutiert.

Der Vergleich V3 des gemessenen Zellüberlebens von stationärer Referenz und bewegungskompensierter Bestrahlung zeigt, dass das Kompensationssystem innerhalb der Messgenauigkeit des Bewegungsphantoms für biologische Dosimetrie funktioniert. Die mittlere relative Dosisdifferenz zwischen den beiden Bestrahlungsszenarien beträgt -3,7 %, wenn man alle Messpunkte des Bestrahlungsfeldes berücksichtigt und -5,5 % bei Beschränkung auf das Zielvolumen. Die Abweichung in der vorderen Platte ist mit -10,7 % zwar groß, aber ebenfalls mit der zu erwartenden Streuung von $\bar{f}^{\Delta D} = 9,5 \%$ für die Messergebnisse vergleichbar.

Eine Verringerung der Streuung könnte durch weitere Wiederholungen des Experiments erzielt werden. Um jedoch den Standardfehler des Experiments im Mittel auf unter 5 % zu verringern, wären etwa 12 Einzelmessungen notwendig. In Hinsicht auf den beträchtlichen Aufwand, den die biologische Dosimetrie erfordert, sollten alternativ Versuche zur Dosimetrie der absoluten Dosis in Betracht gezogen werden wie sie bereits mit Ionisationskammern (Bert et al. 2009b; Bert et al. 2007) durchgeführt wurden.

6 Zusammenfassung und Diskussion

| | | |
|-----|--|-----|
| 6.1 | 4D Bestrahlungsplanung und Berechnung der RBW-gewichteten Dosis unter Berücksichtigung der Bewegung..... | 100 |
| 6.2 | Experimentelle Ergebnisse | 103 |
| 6.3 | Zukünftige Herausforderungen..... | 106 |

Im Hinblick auf die sehr guten klinischen Ergebnisse der Kohlenstofftherapie mit gescannten Strahlen an der GSI und mit passiver Strahlapplikation in Japan haben sich einige Kliniken in Europa zum Aufbau von Ionentherapieanlagen mit ausschließlich gescannten Teilchenstrahlen entschlossen und haben demnach die Möglichkeit zum Einsatz von intensitätsmodulierter Partikeltherapie (IMPT). So wird die Behandlung des ersten Patienten in der Heidelberger Ionentherapie noch im Laufe des Jahres 2009 erwartet. Bei der Anlage in Marburg befindet sich die Strahlführung im Aufbau, die Quelle und der Injektor werden bereits getestet; in Kiel wurde mit dem Bau des Gebäudes begonnen. Darüber hinaus sind weltweit weitere Projekte wie beispielsweise CNAO in Pavia, Italien schon in Betrieb oder in Planung und auch bereits existierende Therapiezentren mit passiver Strahlapplikation arbeiten an der Erweiterung ihres Systems mit dem Einsatz gescannter Teilchenstrahlen (Clasie et al. 2007; Furukawa et al. 2007; Pedroni et al. 2004). Es ist daher absehbar, dass in naher Zukunft eine sehr viel größere Anzahl an Patienten als bisher von dem Rasterscanverfahren profitieren kann (Smith 2006).

Bisher wurde das Rasterscanverfahren ausschließlich bei Tumoren eingesetzt, die keine Mobilität während der Bestrahlung aufweisen und die durch stereotaktische Fixierung (Karger et al. 2001) präzise positioniert werden können. Denkt man jedoch an die Behandlung atembewegter Tumoren wie zum Beispiel Lungentumoren so sind hierfür eine dedizierte Bewegungserfassung sowie mehrere Erweiterungen hinsichtlich der Bestrahlungsplanung und Strahlapplikation notwendig (siehe Abbildung 2.13). Untersuchungen haben gezeigt, dass auf Grund des Wechselspiels zwischen bewegtem Strahl und bewegtem Zielvolumen inhomogene Dosisverteilungen mit Unterdosierungen im Tumorbereich entstehen (Bert 2006; Bert et al. 2008b; Phillips et al. 1992).

Die vorliegende Arbeit trägt mit der Entwicklung einer Methode zur Berechnung der RBW-gewichteten Dosis entscheidend zur Bestrahlungsplanung für bewegte Zielvolumina bei. Weiterhin wurde ein Bewegungsphantom für biologische Proben aufgebaut und etabliert. Dieses wurde zum einen zur experimentellen Verifikation des in die Bestrahlungsplanung integrierten Dosisalgorithmus benutzt. Zum anderen erlaubte es die experimentelle Validierung des Kompensationssystems zur Anpassung der Strahlposition in 3D mit *in vitro* Zellkulturen. In den folgenden beiden Abschnitten

werden die Berechnungsmethode und die experimentellen Ergebnisse detailliert diskutiert, bevor im letzten Abschnitt ein Ausblick auf die verbleibenden Herausforderungen auf dem Weg zur ersten Patientenbehandlung mit bewegten Tumoren gegeben wird.

6.1 4D Bestrahlungsplanung und Berechnung der RBW-gewichteten Dosis unter Berücksichtigung der Bewegung

Die 4D-Bestrahlungsplanung der GSI basiert auf einer Einteilung der Bewegung in diskrete Phasen, die zum Beispiel durch das 4D-CT repräsentiert werden (Ford et al. 2003; Low et al. 2003; Lu et al. 2006; Rietzel et al. 2005; Vedam et al. 2003). Mittels eines Satzes von Transformationen (Kessler 2006; Sarrut 2006) können anatomisch identische Orte aus einer CT-Phase in die Referenzphase des 4D-CT überführt werden. Für die Berechnung der Dosis wird für jede Phase der Bewegung ein Subbestrahlungsplan erstellt, der alle Rasterpunkte enthält, die während dieser Bewegungsphase appliziert wurden. Bisher existierte allein eine Methode zur Berechnung der absoluten Dosis (Bert 2006; Bert & Rietzel 2007), die einen linearen Zusammenhang zwischen der Teilchenzahl und der Dosis voraussetzt. Bei der Berechnung biologischer Effekte besteht jedoch ein nichtlinearer Zusammenhang zwischen den Teilchenzahlen und der RBW-gewichteten Dosis.

Daher wurde in Kapitel 4 eine Methode zur Berechnung des Zellüberlebens und der RBW-gewichteten Dosis für bewegte Zielvolumina vorgestellt. Sie erlaubt die Bestimmung der Beiträge zu den Teilchen- und Energiespektren jeder Phase des 4D-CT. Auf der Basis dieser Beiträge wird das resultierende Teilchen- und Energiespektrum in jedem Voxel der Referenzphase berechnet. Daraus ergibt sich dann mit Hilfe einer RBW-Tabelle nach dem Local-Effect-Modell die RBW-gewichtete Dosis, bei deren Berechnung auch die absorbierte Dosis bestimmt wird (Elsässer et al. 2008b; Krämer & Scholz 2000; Scholz et al. 1997). In einem ersten Schritt zur Validierung der neuen Rechenmethode wurde die absorbierte Dosisverteilung in einer Simulationsstudie auf der Basis von Patientendaten mit der Methode nach (Bert & Rietzel 2007) verglichen. Dabei ergaben sich wie erwartet sehr geringe Abweichungen, die im Mittel unter 0,2 % lagen. In einem zweiten Schritt wurde die neue Rechenmethode mit mehreren Messungen des Zellüberlebens verglichen. Hierbei lag die mittlere Abweichung der berechneten von der gemessenen RBW-gewichteten Dosis in allen Einzelmessungen innerhalb des Messfehlers. Die neue Methode ist damit zur Berechnung der RBW-gewichteten Dosis geeignet. Sie ist flexibel hinsichtlich des biologischen Modells, das zur Berechnung der RBW verwendet wird, ist nicht auf die Verwendung einer speziellen Transformationsvorschrift festgelegt und ist prinzipiell auch für andere Detektoren mit einer nichtlinearen Dosisantwort anwendbar wie beispielsweise radiographische Filme (Spielberger et al. 2001; Spielberger et al. 2002; Spielberger et al. 2003). Die Methode ist unabhängig von der Bestrahlungsmethode wie etwa

Mehrfach-bestrahlung, unkorrigierte, unterbrochene oder bewegungskompensierte Bestrahlung.

Trotzdem steht das Verfahren am Ende einer langen Kette von Basisdaten und Berechnungsverfahren, deren Fehler und Unsicherheiten auf die Genauigkeit der mit dem Algorithmus berechneten Dosiswerte übertragen und im Folgenden diskutiert werden.

Die Auflösung der berechneten Dosisverteilung ist zunächst abhängig von den räumlichen Dimensionen des zugrundeliegenden 4D-CTs. Diese liegt bei den CT-Scannern, die zurzeit im klinischen Betrieb verwendet werden, bei etwa $1 \times 1 \text{ mm}^2$ innerhalb einer Schicht mit einer Dicke von 2-3 mm. Bei der Rekonstruktion der CT-Aufnahme zu einem 4D-CT kann es darüber hinaus zu Artefakten kommen (Rietzel et al. 2005; Yamamoto et al. 2008) beispielsweise aufgrund fehlender oder fehlerhafter Zuordnung einer CT-Schicht zu einer Bewegungsphase. Die zeitliche Auflösung des 4D-CT hängt von der Anzahl an Bewegungsphasen und der Dauer der Atemperiode ab. In der klinischen Anwendung wird die Atembewegung derzeit in etwa 10 Phasen unterteilt. In (Bert 2006; Bert et al. 2009a) wurde die Anzahl der benötigten 4D-CT Phasen anhand von Filmmessungen untersucht. Diese liegt etwa bei 6 Phasen pro 10 mm Bewegungsamplitude. Technische Weiterentwicklungen (Mori et al. 2007b; Ueda et al. 2006) lassen vermuten, dass neuere Multislice-CT-Scanner routinemäßig Voxelgrößen im Submillimeterbereich liefern und Artefakte durch einen vergrößerten Scanbereich, der die gesamte Tumorbewegung umfasst, vermieden werden können. Trotzdem bietet ein 4D-CT immer nur eine Momentaufnahme des Patienten und die Gültigkeit der Aufnahme über den gesamten mehrwöchigen Behandlungszeitraum muss nicht gewährleistet sein, so dass gegebenenfalls regelmäßige 4D-CT Aufnahmen notwendig sind (Britton et al. 2007). Andererseits wurden in der Kohlenstofftherapie in Japan schon Behandlungen mit einer oder sehr wenigen Fraktionen erfolgreich durchgeführt (Miyamoto et al. 2007a; Miyamoto et al. 2007b), sodass der Behandlungszeitraum unter Umständen auch sehr kurz sein kann.

Die Transformationen, die zum Auffinden von Punkten des Referenz-CTs in den Phasen-CTs dienen, beeinflussen ebenfalls die Genauigkeit der Dosisberechnung. In (Rietzel & Chen 2006) wird von mittleren Abweichungen von 2,1 mm berichtet zwischen anatomischen Punkten, die von einem Mediziner im Vergleich zu Transformationen bestimmt wurden. Mehrere Gruppen arbeiten an Registrierungsmethoden, sodass verbesserte Algorithmen erwartet werden können (Brock et al. 2006; Kessler 2006; Sharp et al. 2007; Wu et al. 2008).

Eine entscheidende Rolle beim Behandlungserfolg spielen die vom Mediziner eingezeichneten Strukturen für den Tumor und die Risikoorgane, die das Zielvolumen definieren. Diverse Studien (Fiorino et al. 1998; Van de Steene et al. 2002) (Übersicht in (Hamilton & Ebert 2005)) haben gezeigt, dass je nach Tumorart und Studie bisweilen hohe Unsicherheiten bei der Definition des Zielvolumens auftreten. Im Hinblick auf die 4D Bestrahlungsplanung ergeben sich weitere Unsicherheiten auf Grund der

Bestimmung des Zielvolumens bei bewegten Zielvolumina (Rietzel et al. 2006; Rietzel et al. 2008).

Während vorgenannte Faktoren für jede Art von Strahlentherapie zutreffen, kommen für die Ionentherapie noch weitere Unsicherheiten hinzu. Zum einen spielen Reichweiteunsicherheiten eine Rolle, die durch Unsicherheiten bei der Konversion der im CT gemessenen HU-Werte zu Strahlreichweiten entstehen (Jäkel et al. 2001a). Speziell Metallimplantate erfordern eine Anpassung der HU-Werte um bis zu 18 % (Jäkel 2006; Jäkel & Reiss 2007), was für die Bewegungsverfolgung anhand implantierter Marker (Shirato et al. 2003) problematisch werden kann. Die Reichweiteunsicherheiten, die durch die Bewegung induziert werden, wurden quantitativ untersucht (Mori et al. 2007a). Um die zu erwartenden Veränderungen des Planungs-CTs (Britton et al. 2007), die beispielsweise durch Gewichtsänderungen des Patienten (Albertini et al. 2008), die Verkleinerung des Tumervolumens während der Behandlung (Erridge et al. 2003) sowie Veränderungen der Atemtrajektorie verursacht sind, und auch Lagerungsunsicherheiten zu berücksichtigen, muss das Ziel der Bestrahlungsplanung die Erstellung robuster Pläne sein. Bestrahlungspläne hingegen, die beispielsweise auf Distal-Edge-Tracking (Oelfke & Bortfeld 2003) beruhen, sind in der Tendenz anfällig gegen Unsicherheiten (Lomax 2008a; Lomax 2008b) und sollten vermieden werden.

Schließlich ist der Algorithmus zur Berechnung der absorbierten Dosis und der RBW-gewichteten Dosis bei bewegten Zielvolumina abhängig von der Präzision der zugrundeliegenden physikalischen und biologischen Modelle. Die in TRiP verwendeten physikalischen Modelle sind für mittlere Energien (150–250 MeV/u) gut getestet (Jäkel et al. 2000). Bei der Beschreibung von leichten Teilchen wie etwa Protonen oder bei hohen Energien treten verstärkt Mehrfachstreuprozesse auf, deren Beschreibung derzeit verbessert wird (Iancu et al. 2009). Auf dem Gebiet der biologischen Strahlmodelle ist das Local-Effect-Modell (LEM) zurzeit das einzige Modell, das die biologische Wirkung im therapielevanten Bereich (Teilchen von Protonen bis Kohlenstoff für Energien bis 430 MeV/u) hinreichend genau beschreibt. Seit seiner ursprünglichen Formulierung (Scholz et al. 1997) hat es gerade in letzter Zeit einige Weiterentwicklungen des LEM gegeben (Elsässer et al. 2008b; Elsässer & Scholz 2007), welche die Vorhersagekraft im Bereich hohen und niedrigen LETs verbessert haben. Unsicherheiten der Modellvorhersagen werden im nächsten Abschnitt diskutiert.

Aus den oben aufgeführten Unsicherheiten lässt sich zunächst keine einfache Antwort auf die Frage nach der Genauigkeit der Dosisberechnung unter Bewegung im Sinne eines bestimmten Wertes geben. Die Instrumente zur Untersuchung des Einflusses der verschiedenen Unsicherheiten sind Simulationen anhand von Patientendaten und experimentellen Studien. So lassen sich Positionierfehler, Fehler bei der Konvertierung der HU-Werte zu Strahlreichweiten oder Reichweiteunsicherheiten aufgrund der Bewegung mit Patientendaten theoretisch ermitteln. Auch der Einfluss der verwendeten Transformationen lässt sich durch Vergleich verschiedener Transformationsvorschriften

abschätzen. Auswirkungen von Unsicherheiten in den physikalischen und biologischen Modellen lassen sich durch entsprechende Messungen mit Phantomen quantifizieren, wozu diese Arbeit mit dem Aufbau des Bewegungsphantoms für biologische Dosimetrie einen Beitrag leistet. Analog zur der Überprüfung einer Patientenbehandlung bei stationärer Geometrie (Enghardt et al. 2004; Parodi 2004) lässt sich bei der Bestrahlung eines Patienten mit bewegtem Tumor eine zeitlich aufgelöste Positron-Emissions-Tomographie zur Verifikation einsetzen. Diese Option wird zurzeit experimentell erforscht (Laube et al. 2009; Parodi et al. 2008).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die hier vorgestellte Berechnung der absorbierten Dosis und insbesondere der RBW-gewichteten Dosis unter Bewegung am Ende einer komplexen Kette von Eingangsdaten steht und auf einer Reihe von Modellen und Annahmen beruht, deren Einfluss auf den Behandlungserfolg bei einer Patientenbestrahlung kritisch hinterfragt werden sollten.

6.2 Experimentelle Ergebnisse

Im Verlauf der Arbeit wurde das Bewegungsphantom für biologische Dosimetrie entwickelt. Dabei lag die Herausforderung darin, ein System zur Messung des Zellüberlebens in 3D zu finden, das robust gegenüber dem Einfluss der Bewegung ist. Zur Messung des Zellüberlebens in 2D existieren zwar zwei Detektorsysteme wie in (Mitaroff et al. 1998) und (von Neubeck 2006) beschrieben, aber das System von (Mitaroff et al. 1998) steht nicht mehr zur Verfügung und das von (von Neubeck 2006) ergab keine eindeutigen Ergebnisse hinsichtlich der Robustheit gegenüber Bewegungen. Das Bewegungsphantom für biologische Dosimetrie wurde schließlich auf der Basis von MicroWell-Platten gebaut und erlaubt die Messung des Zellüberlebens im Abstand von 9 mm in allen Richtungen, wobei in der gegenwärtigen Ausbildung des Probenbehälters mit 9 mm Abstand lediglich zwei Messpunkte in der Tiefe möglich sind; weitere Messpunkte können durch Kombination von Probenbehältern ermöglicht werden. Außerdem ließe sich durch eine Vergrößerung des Probenbehälters die Anzahl an Messpunkten in dieser Richtung relativ leicht erweitern. Die Bewegung des Phantoms wird durch einen in einer Dimension fahrbar gelagerten Tisch erzeugt, dessen Auslenkung einen sinusförmigen Verlauf über der Zeit hat. Amplitude, Periode und Anfangsphase der Bewegung sind einstellbar.

Das Bewegungsphantom für biologische Dosimetrie wurde in drei verschiedenen Experimenten eingesetzt:

- **Funktionstest des Bewegungsphantoms (Kapitel 3).** Hierzu wurde eine stationäre Referenzbestrahlung mit einer bewegungskompensierten Bestrahlung verglichen, bei der nur laterale Anpassungen der Strahllage notwendig waren. Das Subsystem zur lateralen Bewegungskompensation arbeitet so schnell und präzise (Bert et al. 2007; Grözinger et al. 2008; Saito et al. 2009), dass es als gleichwertig zu einer stationären Bestrahlung angenommen werden kann.

Abweichungen zwischen beiden Bestrahlungen wären dann allein auf den Einfluss des Bewegungsphantoms zurückzuführen.

- **Verifikation der Methode zur Berechnung der RBW-gewichteten Dosis unter Bewegung (Kapitel 4).** Zur Verifikation der Dosisberechnung wurde ein Bestrahlungsszenario ohne Bewegungskompensation benutzt, da hierbei prägnante Dosismuster auftreten, deren korrekte Nachberechnung einen hervorragenden Test der Dosisberechnung darstellt.
- **Verifikation des Kompensationssystems (Kapitel 5).** Das Kompensationssystem, das aufbauend auf dem Prototyp von U. Weber (Weber et al. 2000) und S.O. Grözinger (Grözinger 2004) voll in das Therapiekontrollsystem integriert wurde (Saito et al. 2009), wurde mittels biologischer Dosimetrie verifiziert. Dazu wurde eine Serie von Experimenten aus vier bewegungskompensierten Bestrahlungen und drei stationären Referenzbestrahlungen miteinander verglichen.

In allen drei Experimenten wurde konsequent eine ähnliche Versuchsgeometrie mit denselben Materialien verwendet, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Zur Einordnung der Messergebnisse ist die Größenordnung der Messfehler wichtig. Die ermittelten Messfehler der Einzelerperimente sind für alle drei Experimente vergleichbar und liegen im Mittel in einem Bereich von 8 – 12 % der Zieldosis (entspricht 450 – 700 mGy (RBW)) und sind damit etwas kleiner als die angegebenen Messfehler ähnlicher Messungen zur biologischen Dosimetrie von 840 mGy (RBW) (Gemmell et al. 2008b).

Der experimentelle Test des Bewegungsphantoms für biologische Dosimetrie ergab nur geringe Unterschiede zwischen den stationären Referenzmessungen und den Messungen mit Bewegung, $(D^{\text{Stat}} - D^{\text{Komp}})$, die bei -4,0 % für das gesamte Bestrahlungsfeld und bei -0,6 % für das Zielvolumen lagen. Vergleicht man die gemessenen Werte jeweils mit der Berechnung, $(D^{\text{Mess}} - D^{\text{Rech}})$, ergeben sich im Mittel über alle Messpunkte Abweichungen von 0,3 % für die stationäre Bestrahlung und -3,1 % für die Bestrahlung unter Bewegung.

Die Berechnung der RBW-gewichteten Dosis ohne Bewegungskompensation wurde gegen vier unterschiedliche Einzelmessungen geprüft. Dabei ergaben sich geringe Abweichungen zwischen Messung und Rechnung im Bereich von 0 % bis -3 % für alle vier Einzelmessungen. Die Schwankung der Messwerte um die Berechnung liegt für alle Einzelerperimente im Bereich der Messfehler.

Bei der Verifikation der Bewegungskompensation ergaben sich im Mittel Abweichungen von -3,7 % für das gesamte Bestrahlungsfeld und -5,5 % für das Zielvolumen. Die Abweichungen liegen innerhalb der Fehler der beiden Messreihen zur stationären Bestrahlung und bewegungskompensierten Bestrahlung. Durch mehrfache

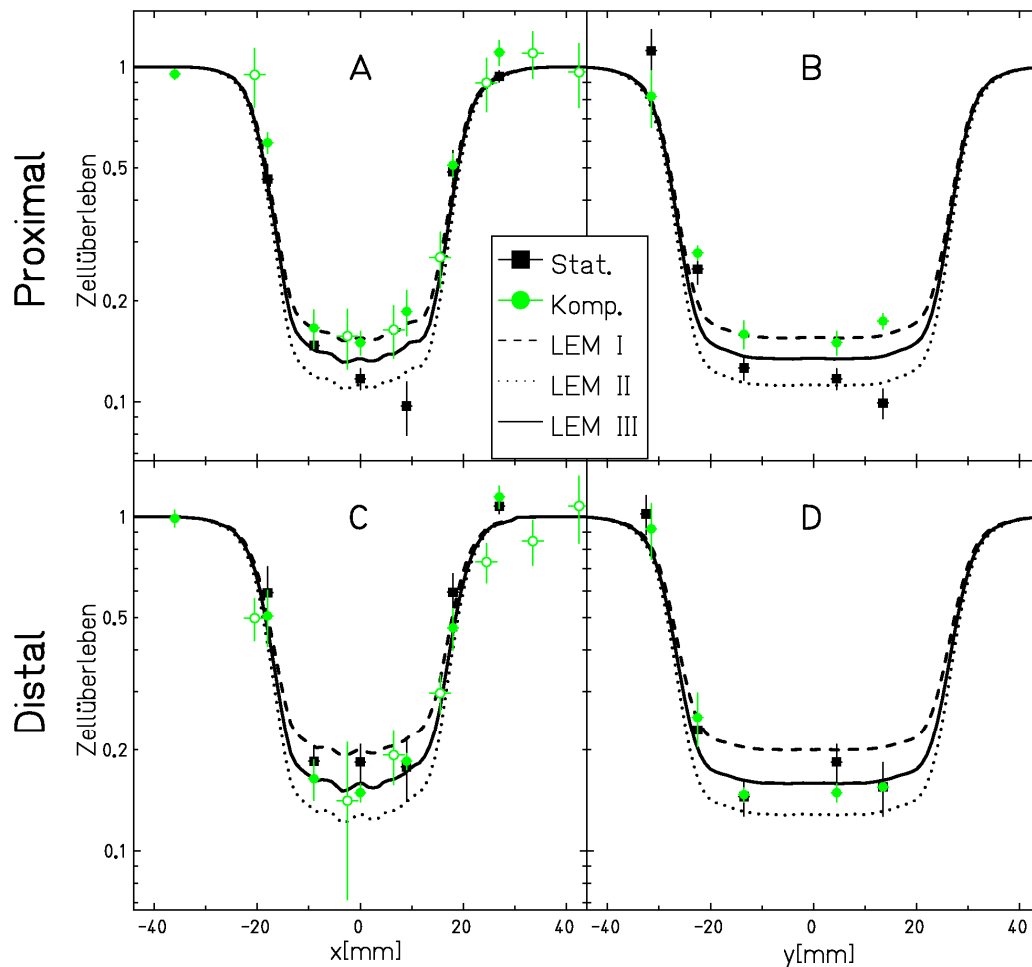


Abbildung 6.1: Berechnung des Zellüberlebens für eine stationäre Bestrahlung auf der Basis der drei Versionen des Local-Effect-Modells. Die unterschiedlichen Überlebensniveaus im Zielvolumen entsprechen einem Bereich der RBW-gewichteten Dosis von 5-6 Gy (RBW).

Wiederholung des Experiments konnte die Messunsicherheit (Standardfehler) auf 6,7 % vermindert werden. Das Bewegungskompensationssystem konnte damit innerhalb der Messgenauigkeit des biologischen Detektors verifiziert werden. Beim Vergleich der Messungen mit der berechneten RBW-gewichteten Dosis ergeben sich Unterschiede von -3,3 % für die stationäre Referenzbestrahlung bzw. -5,1 % für die bewegungskompensierte Bestrahlung.

Betrachtet man die Ergebnisse aller drei Experimentserien zusammen, fällt auf, dass die Abweichungen der Messung von der Rechnung in der Tendenz negativ sind, d.h. dass die Rechnung die RBW-gewichtete Dosis um etwa 2 % überschätzt. Dies könnte seine Ursache beispielsweise im physikalischen Strahlmodell haben. Die vorgestellten Rechnungen wurden zwar auf der Basis eines Strahlmodells durchgeführt, das den Effekt der Mehrfachstreuung der Ionen beim Durchgang durch Materie berücksichtigt, allerdings wird hierbei zur Vereinfachung die Bestrahlungsgeometrie im

wasseräquivalenten System simuliert. Das bedeutet bei den hier vorgestellten Versuchen, in denen das Doppelkeilsystem kurz hinter dem Strahlaustrittsfenster mit einem Abstand von 22 cm vom Isozentrum stand, dass zwar die im Doppelkeilsystem auftretenden Streuwinkel berechnet werden, die laterale Aufweitung des gestreuten Strahls in der Luftstrecke bis zum Isozentrum aber unberücksichtigt bleibt, da der Luftweg im wasseräquivalenten System eine verschwindend kleine Länge hat. Erste Messungen mit Ionisationskammern zur Bestimmung der absorbierten Dosis deuten hier in der Tat auf eine Überschätzung der absorbierten Dosis durch die Rechnung hin. Neben dieser Unsicherheit des physikalischen Modells spielt auch die Rechenunsicherheit, die durch das biologische Modell eingeführt wird, eine gewichtige Rolle. Abweichungen von kleiner als 5 % sind aufgrund der rein analytischen schnellen Berechnung des Zellüberlebens zu erwarten (Krämer & Scholz 2006). Weitere Unsicherheiten ergeben sich aber auch aus dem Modell selbst. Abbildung 6.1 zeigt die Ergebnisse der Berechnung des Zellüberlebens für eine stationäre Bestrahlung bei Benutzung der drei Versionen des Local-Effect-Modells (LEM I (Scholz et al. 1997), LEM II – Berücksichtigung von Cluster-Effekten (Elsässer & Scholz 2007), LEM III – Berücksichtigung von energieabhängigen inneren Radien im Bahnstrukturmodell (Elsässer et al. 2008b)). Die in den Kapiteln 3-5 gezeigten Ergebnisse wurden mit LEM III berechnet.

Es stellte sich bereits in einem frühen Stadium der Patientenbestrahlungen aufgrund von Zellexperimenten heraus (Mitaroff et al. 1998; Weyrather et al. 1999), dass das LEM in seiner Originalversion (LEM I) die Tendenz hatte, den Effekt der Strahlung im Tumorbereich, d.h. bei hohem LET tendenziell zu unterschätzen. Diese Tendenz ist auch hier im Vergleich zu den Messwerten der Einzelexperimente von stationärer Referenzbestrahlung und bewegungskompensierter Bestrahlung zu sehen. Der Fehlerrahmen des LEM wird in der Literatur nicht näher definiert, die Ergebnisse dieser Arbeit (Anwendung des LEM III) ergaben mittlere Abweichungen³⁶ von 2 %.

6.3 Zukünftige Herausforderungen

Um dem Ziel der klinischen Anwendung einer bewegungskompensierten Bestrahlung am Patienten näher zu kommen, sind weitere Forschungen und Entwicklungen auf den Gebieten der Bewegungserfassung, der 4D Bestrahlungsplanung und der bewegungskompensierten Strahlapplikation notwendig. Die Erforschung der Alternativmethoden, d.h. der Mehrfachbestrahlung und der unterbrochenen Bestrahlung steht erst am Anfang. Die Mehrfachbestrahlung wurde technisch implementiert (Bert et al. 2008c) und die unterbrochene Bestrahlung wurde für laterale und longitudinale Bewegungen des Zielvolumens getrennt getestet (Bert et al. 2008a). D. Richter und

³⁶ Analog zu der bisher verwendeten statistischen Analys wurde aus allen Messpunkten der in Kapitel 3 bis 5 beschriebenen Experimente mit dem Bewegungsphantom für biologische Dosimetrie die mittlere Differenz zwischen Messwert und Rechnung nach LEM III berechnet und auf 6 Gy (RBW) normiert.

P. Steidl werden hierzu im Laufe ihrer Studien weitere Untersuchungen in Zusammenarbeit mit der Heidelberger Ionentherapie durchführen. Auf Seiten des Kompensationssystems stellt zum einen die Anpassung der Teilchenzahl zur Berücksichtigung der Vorbestrahlungskorrektur während der Bestrahlung einen sehr wichtigen Schritt zur Anwendung am Patienten dar. Bei einer Bestrahlung unter Bewegung ändert sich im Allgemeinen der Strahlpfad im Vergleich zum Referenzplan. Insbesondere im proximalen Tumorbereich kann sich dadurch der Dosisbeitrag von Strahlen ändern, die im Referenzplan in distalen Tumorbereichen stoppen. Man spricht hierbei von einer veränderten Vorbestrahlung, die zu Über- und Unterdosierungen im Tumorbereich führen kann (Bert 2006; Grözinger 2004). Um vor allem Unterdosierungen zu vermeiden, ist es möglich, die Teilchenzahl während der Bestrahlung zu ändern. Untersuchungen zur Vorbestrahlungskorrektur und ihre technische Umsetzung im Therapiekontrollsystem werden derzeit von R. Luchtenborg untersucht.

Zur Verifikation des Kompensationssystems sind weitere Tests mit einer komplexeren Geometrie notwendig. Hierzu gehört die Integration von größeren Dichteunterschieden in den Versuchsaufbau wie sie im Patienten mit Rippen und Lungengewebe vorkommen. Des Weiteren sollten Rotationen des Zielvolumens sowie realistische Tumortrajektorien und deren Variation innerhalb einer Bestrahlungsfraction und zwischen zwei Fractionen in zukünftigen Versuchen berücksichtigt werden. Als Erweiterung des Bewegungsphantoms wurde mittlerweile ein Rotationstisch angefertigt, der für die in dieser Arbeit dargestellten Experimente noch nicht verwendet wurde. Alternativ kam ein programmierbarer Roboter zum Einsatz (Chaudhri et al. 2008b), der beliebige Trajektorien abfahren kann. Mit einer entsprechenden Halterung zwischen Roboterarm und Probenbehälter könnte man die Funktionalität des Roboters auch für die biologische Dosimetrie nutzbar machen. Zum anderen werden im Rahmen einer Doktorarbeit von N. Chaudhri Alternativen zu dem mechanischen Keilsystem zur schnellen Adaption der Teilchenreichweite in Betracht gezogen und erforscht (Chaudhri et al. 2008a).

Bei der 4D-Bestrahlungsplanung ist zunächst eine Zusammenführung aller 4D-Funktionalitäten, die in (Bert 2006; Bert & Rietzel 2007) und in dieser Arbeit beschrieben wurden, geplant. Ein weiteres Forschungsfeld ist die oben diskutierte Notwendigkeit zur Durchführung von Bestrahlungsstudien auf der Basis von Patientendatensätzen. Hierbei sind Robustheitsanalysen für verschiedene Bestrahlungsszenarien und unter Berücksichtigung der oben diskutierten Unsicherheiten interessant, wie sie für andere Strahlmodalitäten bereits existieren (Engelsman et al. 2001; Seco et al. 2008).

Eine große Herausforderung stellt die Messung der Tumorbewegung während der Strahlanwendung dar. Für die Experimente in dieser Arbeit erfolgte die Bewegungsmessung mit einem Lasersensor in hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung im Millisekunden- und Submillimeterbereich, da es allein auf die

Untersuchung der Strahlapplikation ankam. Beim Übergang zu einer Patientenbehandlung ist nicht mit einer derart präzisen Kenntnis der Tumorbewegung zu rechnen. Generell stehen zur Messung der Bewegung die in Abschnitt 2.2.1 genannten Mittel zur Verfügung, die sich in solche zur Bestimmung der externen Bewegung und solche zur Bestimmung der internen Bewegung einteilen lassen. Während die Messung der internen Bewegung zwar eine direkte Beobachtung zulässt, häufig aber mit einer zusätzlichen Strahlenbelastung verbunden ist und die Implantation von Markern voraussetzt, sind Messungen der externen Bewegung ohne Belastung des Patienten durchführbar. Die Korrelation zwischen externer Messung und interner Bewegung ist jedoch Änderungen unterworfen (Kimura et al. 2004; Koch et al. 2004; Ozhasoglu & Murphy 2002), sodass eine Kombination aus externer Messung mit einer hohen Abtastrate und interner Beobachtung mit einer niedrigen Abtastrate denkbar ist, wie sie bei der Verwendung des Accuray CyberKnifes (Brown et al. 2007b; Schweikard et al. 2000) zum Einsatz kommt. Des Weiteren bietet sich die Verwendung von Modellen zur Vorhersage der Atembewegung an (Murphy & Dieterich 2006; Yang et al. 2008), um die auftretenden Latenzzeiten zwischen Messung der Tumorphase und Anpassung der Bestrahlung auszugleichen. Untersuchungen zur Bewegungserfassung wurden kürzlich von P. Steidl aufgenommen.

Angesichts neuer Möglichkeiten zur Bildgebung direkt am Bestrahlungsplatz lassen sich unmittelbar vor der Bestrahlung mit einem Cone-Beam-CT (Jaffray et al. 2002; Pouliot et al. 2005; Sonke et al. 2008; Steinke & Bezak 2008) auch zeitlich aufgelöste CT-Daten zur Verifikation der Gültigkeit des Bestrahlungsplans gewinnen. Fortschritte bei der Rechenleistung und den Algorithmen zur Berechnung von Transformationen (Sharp et al. 2007; Wu et al. 2008) sowie zur computergestützten Segmentierung (Han et al. 2008; Wang et al. 2008) der Patientenanatomie lassen schließlich die Vision einer adaptiven Bestrahlungsplanung (Kanakatte et al. 2008; Yan et al. 1997) zu, bei der man die Behandlung bei Bedarf tagesaktuell und individuell an die Bewegung des Tumors anpasst.

Mit der in dieser Arbeit entwickelten Methode zur Berechnung der klinisch relevanten RBW-gewichteten Dosis wurde eine offene Lücke in der 4D Bestrahlungsplanung für bewegte Zielvolumina in der gescannten Ionentherapie geschlossen. Es ist nun möglich in Zusammenarbeit mit den zukünftigen Therapiezentren in Heidelberg und Marburg realistische klinische Studien zur Bestrahlungsplanung für bewegte Zielvolumina auf der Basis von Patientendatensätzen durchzuführen. Hierbei wird vor allem eine Bewertung der möglichen Bestrahlungsszenarien zur Behandlung von Tumoren im Brust- und Bauchbereich, nämlich der Mehrfachbestrahlung, unterbrochenen und bewegungskompensierten Bestrahlung, im Vordergrund stehen. Unter diesen hat die bewegungskompensierte Bestrahlung das größte Potential zur Schonung von Normalgewebe und stellt damit die logische Fortsetzung des Rasterscanverfahrens mit dem Ziel maximaler Tumorkonformität dar. Vor der klinischen Einführung der

bewegungskompensierten Strahlapplikation müssen allerdings noch einige der oben diskutierten technischen und klinischen Herausforderungen überwunden werden. Es erscheint daher wahrscheinlich, dass zunächst die Behandlung von bewegten Tumoren mit der Mehrfachbestrahlung oder vorzugsweise mit der unterbrochenen Bestrahlung erfolgt. Mit der dabei gewonnen klinischen Erfahrung lässt sich dann, eventuell auch schrittweise durch Kombination der Verfahren, die bewegungskompensierte Bestrahlung einführen, da diese in bisherigen Untersuchungen die Methode mit der höchsten Konformität bei gleichzeitiger Schonung des Normalgewebes darstellt (Bert 2006). Im Gegensatz zur unterbrochenen Bestrahlung ist für die bewegungskompensierte Bestrahlung keine Verlängerung der Bestrahlungsdauer zu erwarten. Die Wahl des jeweiligen Bestrahlungsszenarios wird sich jedoch letztlich immer individuell am Patientenfall orientieren und stark von der Mobilität des Tumors und der Reproduzierbarkeit seiner Bewegung abhängen.

Die biologische Dosimetrie für stationäre und bewegte Zielvolumina wird ein wertvoller Teil zur Sicherung des Bestrahlungserfolgs bleiben. Im Hinblick auf die geplante Nutzung weiterer Ionensorten wie Helium oder Sauerstoff besteht weiterhin Forschungsbedarf auf dem Gebiet der biologischen Modellierung. Dies erzeugt unmittelbar die Notwendigkeit zur experimentellen Verifikation der theoretischen Vorhersagen. Damit bleibt die Durchführung von Zellexperimenten oder Tierversuchen zur biologischen Dosimetrie weiter ein adäquates Mittel.

7 Anhang

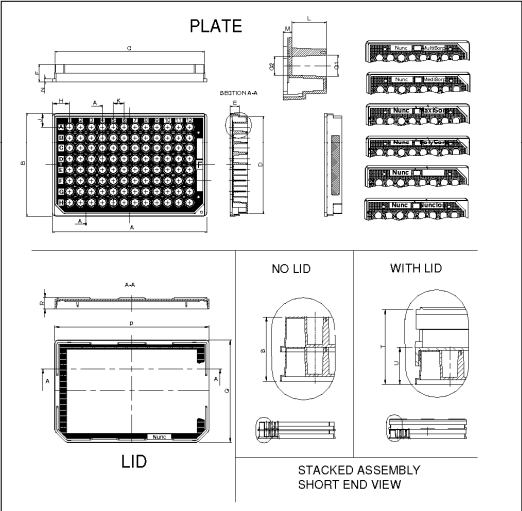
7.1 Datenblatt MicroWell-Platte

| CATALOG NUMBER: | SEE BELOW | |
|----------------------------|------------|-------|
| WORKING RANGE (μL) | 50 - 250μL | |
| MATERIAL: | PS | |
| | MM | INCH |
| A. BASE LENGTH | 127,8 | 5,03 |
| B. BASE WIDTH | 86,5 | 3,37 |
| C. TOP LENGTH | 122,3 | 4,84 |
| D. TOP WIDTH | 81,2 | 3,20 |
| E. FLANGE LONG SIDE | 7,2 | 0,2 |
| F. OVERALL HEIGHT | 14,4 | 0,57 |
| G1. DIA TOP | Ø7 | Ø0,28 |
| G2. DIA BOTTOM | Ø6,2 | Ø0,24 |
| H. A - I LOCATION (X) | 14,3 | 0,56 |
| J. A - I LOCATION (Y) | 11,3 | 0,45 |
| K. WELL TO WELL SPACING | 9 | 0,35 |
| L. WELL DEPTH | 11,4 | 0,45 |
| M. BOTTOM OF WELL DISTANCE | 3,2 | 0,13 |
| N. FLANGE SHORT SIDE | 2,4 | 0,1 |
| *P. LID LENGTH | 127,4 | 5,02 |
| *Q. LID WIDTH | 85,4 | 3,36 |
| *R. LID HEIGHT | 9 | 0,36 |
| S. STACKED HEIGHT - NO LID | 26,9 | 1,06 |
| *T. STACKED HEIGHT W/ LID | 31,2 | 1,23 |
| *U. ASSEMBLY HEIGHT W/ LID | 15,6 | 0,61 |

| CATALOG NO. | SURFACE | COLOR | STERILE | WITH LID* | BOX CODE | UNIT/ST. PACKAGE | CATALOG NO. | SURFACE | COLOR | STERILE | WITH LID* | BOX CODE | UNIT/ST. PACKAGE |
|-------------|-----------------|-------|---------|-----------|----------|------------------|-------------|-------------|-------|---------|-----------|----------|------------------|
| 158645 | WELL CULTURE | CLEAR | + | - | - | 10189 | 280844 | NON-TREATED | CLEAR | - | - | + | 10189 |
| 181093 | WELL CULTURE | CLEAR | + | - | - | 10189 | 280889 | NON-TREATED | CLEAR | + | + | - | 10189 |
| 187088 | WELL CULTURE | CLEAR | + | - | - | 150 | 280887 | NON-TREATED | CLEAR | + | + | + | 10189 |
| 188085 | WELL CULTURE | CLEAR | + | - | - | 150 | 280885 | NON-TREATED | CLEAR | - | + | - | 10189 |
| 162086 | POLYSTYRENE | CLEAR | - | - | - | 520 | 488629 | POLYSTYRENE | CLEAR | - | - | - | 10189 |
| 152859 | POLYSTYRENE | CLEAR | - | - | - | 520 | 488637 | POLYSTYRENE | CLEAR | - | - | - | 10189 |
| 179247 | CO ² | CLEAR | + | - | - | 520 | 489584 | MAVUSORP | CLEAR | - | - | + | 10189 |
| 288516 | NON-TREATED | CLEAR | + | - | - | 10189 | 487329 | MAVUSORP | CLEAR | - | - | - | 520 |
| 288529 | NON-TREATED | CLEAR | - | - | - | 10189 | 487349 | MULTISORP | CLEAR | - | - | - | 520 |

* DIM'S APPLY ONLY WHERE "WITH LID" = +. USING NUNC LID 2205

- NOTES:
- ALL DIMENSIONS ARE NOMINAL AND IN INCHES AND MILLIMETERS UNLESS OTHERWISE NOTED.
 - THIS IS NOT A PRODUCTION DRAWING, BUT IS FOR INFORMATION PURPOSES ONLY, AND IS SUBJECT TO CHANGE WITHOUT NOTICE.



| | | | | | |
|--|-------------------------|---|-------------------------|--------------------------|-------------------|
| ThermoFisher SCIENTIFIC | | Ravilids Rd - Karamayevij 50 - P.O. Box 280 08-4000 Tashkent - Uzbekistan Tel +45 6631 2000 - Fax +45 6631 2042 E-mail: info.nunc@thermofisher.com | | www.nuncbrand.com | |
| DATE: 01/01/2010 | DESIGNED BY: 01/01/2010 | CHANGED ORDER NO.: 01/01/2010 | MAILED FROM: 01/01/2010 | APPROVED BY: 01/01/2010 | FORM: 01/01/2010 |
| ITEM NUMBER: F96 | MATERIAL: PS | DRAWING NO.: 01/01/2010 | VERSION: 01/01/2010 | PAGE: 01/01/2010 | SCALE: 01/01/2010 |

CONFIDENTIAL
THIS PRODUCT SPECIFICATION SHEET CONTAINS CONFIDENTIAL AND/OR PROPRIETARY INFORMATION AND IS TO BE USED ONLY FOR THE EXPRESSED PURPOSES AGREED UPON BY AN AUTHORIZED OFFICER OF THERMO FISHER SCIENTIFIC

7.2 Details zur Bestrahlungsplanung der Experimente

Tabelle 7-1: Parameter des Bestrahlungsplans `rampwell2_tm.rst`. In den Experimenten von Kapitel 3, 4 und 5 wurde jeweils der um ein Koordinatensystem zur Identifikation des Isozentrums erweiterte Plan `rampwell2_tm_cosy.rst` verwendet.

| Bestrahlungsplan | |
|---|----------------------------|
| Zielvolumen (Breite x Höhe x Tiefe) [mm ³] | 28 x 45 x 23 |
| Energiebereich [MeV/u] | 265 – 299 |
| Anzahl IES | 18 |
| Anzahl Rasterpunkte | 3444 |
| Rasterabstand [mm ²] | 2,5 x 2,5 |
| Halbwertsbreite [mm] | 7,5 |
| Scanpfad | Hoch-runter |
| Optimierung | |
| Algorithmus | Ctbased („Mehrfelderopt.“) |
| Dosisalgorithmus (phys; bio) | All points; Lowdose |
| RBW-Tabelle | LEM II |
| Zieldosis (Kapitel 3 und 5; Kapitel 4) [Gy (RBW)] | 6; 9 |
| Dosisberechnung | |
| Algorithmus (phys; bio) | Multiple scatter; Lowdose |
| RBW-Tabelle | LEM III |

Tabelle 7-2: Parameter der drei Versionen des Local-Effect-Modells.

| Parameter | LEM I | LEM II | LEM III |
|--------------------------------------|-------|--------|---------|
| α_x [Gy ⁻¹] | 0,2 | 0,228 | 0,228 |
| β_x [Gy ⁻²] | 0,019 | 0,02 | 0,02 |
| D_{Cut} [Gy] | 30 | 9,5 | 30 |
| A_{Nucl} [mm ²] | 95 | 69,4 | 69,4 |

7.3 Ergebnistabelle für das berechnete Zellüberleben bei unkompensierter Bestrahlung

Auszug aus der am Tag des Experimentes bestimmte Ergebnistabelle von Experiment 1:

| Spalte | Reihe | Mittelwert | Standardabweichung $\times y$ | |
|--------|-------|------------|-------------------------------|--------------|
| 1 | 1 | 1.00 | 0.00 | 55.00 92.00 |
| 1 | 2 | 1.00 | 0.00 | 55.00 83.00 |
| 1 | 3 | 1.00 | 0.00 | 55.00 74.00 |
| ... | | | | |
| 3 | 5 | 0.70 | 0.01 | 73.00 56.00 |
| 3 | 6 | 0.63 | 0.02 | 73.00 47.00 |
| 3 | 7 | 0.62 | 0.04 | 73.00 38.00 |
| 3 | 8 | 0.96 | 0.04 | 73.00 29.00 |
| 4 | 1 | 0.96 | 0.04 | 82.00 92.00 |
| 4 | 2 | 0.58 | 0.04 | 82.00 83.00 |
| 4 | 3 | 0.59 | 0.02 | 82.00 74.00 |
| 4 | 4 | 0.62 | 0.02 | 82.00 65.00 |
| 4 | 5 | 0.61 | 0.02 | 82.00 56.00 |
| 4 | 6 | 0.61 | 0.01 | 82.00 47.00 |
| 4 | 7 | 0.63 | 0.04 | 82.00 38.00 |
| 4 | 8 | 0.96 | 0.04 | 82.00 29.00 |
| 5 | 1 | 0.94 | 0.06 | 91.00 92.00 |
| 5 | 2 | 0.40 | 0.05 | 91.00 83.00 |
| 5 | 3 | 0.35 | 0.02 | 91.00 74.00 |
| 5 | 4 | 0.34 | 0.03 | 91.00 65.00 |
| 5 | 5 | 0.35 | 0.03 | 91.00 56.00 |
| 5 | 6 | 0.36 | 0.04 | 91.00 47.00 |
| 5 | 7 | 0.41 | 0.05 | 91.00 38.00 |
| 5 | 8 | 0.92 | 0.07 | 91.00 29.00 |
| 6 | 1 | 0.96 | 0.05 | 100.00 92.00 |
| 6 | 2 | 0.51 | 0.05 | 100.00 83.00 |
| 6 | 3 | 0.46 | 0.03 | 100.00 74.00 |
| 6 | 4 | 0.43 | 0.05 | 100.00 65.00 |
| 6 | 5 | 0.39 | 0.06 | 100.00 56.00 |
| 6 | 6 | 0.43 | 0.07 | 100.00 47.00 |
| 6 | 7 | 0.46 | 0.07 | 100.00 38.00 |
| 6 | 8 | 0.94 | 0.06 | 100.00 29.00 |
| 7 | 1 | 0.96 | 0.04 | 109.00 92.00 |
| 7 | 2 | 0.55 | 0.06 | 109.00 83.00 |
| 7 | 3 | 0.53 | 0.03 | 109.00 74.00 |
| 7 | 4 | 0.54 | 0.03 | 109.00 65.00 |
| 7 | 5 | 0.54 | 0.02 | 109.00 56.00 |
| 7 | 6 | 0.56 | 0.02 | 109.00 47.00 |
| 7 | 7 | 0.57 | 0.04 | 109.00 38.00 |
| 7 | 8 | 0.95 | 0.05 | 109.00 29.00 |
| 8 | 1 | 0.97 | 0.03 | 118.00 92.00 |
| 8 | 2 | 0.69 | 0.03 | 118.00 83.00 |
| 8 | 3 | 0.70 | 0.01 | 118.00 74.00 |
| 8 | 4 | 0.70 | 0.01 | 118.00 65.00 |
| 8 | 5 | 0.70 | 0.01 | 118.00 56.00 |
| 8 | 6 | 0.68 | 0.01 | 118.00 47.00 |
| 8 | 7 | 0.67 | 0.03 | 118.00 38.00 |
| 8 | 8 | 0.97 | 0.03 | 118.00 29.00 |
| ... | | | | |
| 12 | 5 | 1.00 | 0.00 | 154.00 56.00 |
| 12 | 6 | 1.00 | 0.00 | 154.00 47.00 |
| 12 | 7 | 1.00 | 0.00 | 154.00 38.00 |
| 12 | 8 | 1.00 | 0.00 | 154.00 29.00 |

Literaturverzeichnis

- Adler, J. R., Murphy, M. J., Chang, S. D. et al. 1999, "Image-guided robotic radiosurgery", *Neurosurgery* **44**(6), 1299-1307
- Albertini, F., Bolsi, A., Lomax, A. J. et al. 2008, "Sensitivity of intensity modulated proton therapy plans to changes in patient weight", *Radiother.Oncol* **86**(2), 187-194
- Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. 2005, *Lehrbuch der molekularen Zellbiologie*, 3. edn, WILEY-VCH, Weinheim
- Badura, E., Brand, H., Essel, H. G. et al. 2000, "Control system for cancer therapy with a heavy ion beam at GSI", *IEEE T.Nucl.Sci.* **47**(2), 170-173
- Bastasch, M. D., Teh, B. S., Mai, W. Y. et al. 2006, "Tolerance of endorectal balloon in 396 patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer", *Am.J Clin.Oncol.* **29**(1), 8-11
- Berbeco, R. I., Jiang, S. B., Sharp, G. C. et al. 2004, "Integrated radiotherapy imaging system (IRIS): design considerations of tumour tracking with linac gantry-mounted diagnostic x-ray systems with flat-panel detectors", *Phys.Med.Biol.* **49**(2), 243-255
- Bert, C. 2006, *Bestrahlungsplanung für bewegte Zielvolumina in der Tumorthherapie mit gescanntem Kohlenstoffstrahl*, PhD-Thesis, TU Darmstadt
- Bert, C., Gemmel, A., Saito, N. et al. 2008a, "Gating for scanned particle beams", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*
- Bert, C., Grözinger, S. O., Haberer, T. et al. 2009a, "Experimental validation of 4D dose calculation", *In preparation*
- Bert, C., Grözinger, S. O., & Rietzel, E. 2008b, "Quantification of interplay effects of scanned particle beams and moving targets", *Phys.Med.Biol.* **53**(9), 2253-2265
- Bert, C. & Rietzel, E. 2007, "4D treatment planning for scanned ion beams", *Radiat.Oncol.* **2**(24)
- Bert, C., Rietzel, E., Grozinger, S. et al. 2004, "4D treatment planning for organ motion compensated heavy-ion therapy", *Med.Phys.* **31**(6), 1751
- Bert, C., Saito, N., Gemmel, A. et al. 2009b, "Experimental validation of an ion beam tracking system", *In preparation.*

- Bert, C., Saito, N., Schmidt, A., Chaudhri, N., Schardt, D., & Rietzel, E. Techniken zur Bestrahlung atmungsbewegter Zielvolumina mit gescannten Teilchenstrahlen. Strahlentherapie und Onkologie 184[S1], 17. 2008c
- Bert, C., Saito, N., Schmidt, A. et al. 2007, "Target motion tracking with a scanned particle beam", *Med.Phys.* **34**(12), 4768-4771
- Bethe, H. 1930, "Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlung durch Materie", *Annalen der Physik* **5**(5), 325-400
- Bloch, F. 1933, "Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie", *Annalen der Physik* **5**(16), 285-321
- Bohr, N. 1913, "On the Theory of the Decrease of Velocity of Moving Electrified Particles on passing through Matter", *Philosophical Magazine* **25** 10-31
- Britton, K. R., Starkschall, G., Tucker, S. L. et al. 2007, "Assessment of gross tumor volume regression and motion changes during radiotherapy for non-small-cell lung cancer as measured by four-dimensional computed tomography", *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **68**(4), 1036-1046
- Brock, K. K., Dawson, L. A., Sharpe, M. B. et al. 2006, "Feasibility of a novel deformable image registration technique to facilitate classification, targeting, and monitoring of tumor and normal tissue", *Int.J.Radiat.Oncol.* **64**(4), 1245-1254
- Brown, W. T., Wu, X., Amendola, B. et al. 2007a, "Treatment of early non-small cell lung cancer, stage IA, by image-guided robotic stereotactic radioablation--CyberKnife", *Cancer J.* **13**(2), 87-94
- Brown, W. T., Wu, X., Fayad, F. et al. 2007b, "CyberKnife radiosurgery for stage I lung cancer: results at 36 months", *Clin Lung Cancer.* **8**(8), 488-492
- Buchali, A., Koswig, S., Dinges, S. et al. 1999, "Impact of the filling status of the bladder and rectum on their integral dose distribution and the movement of the uterus in the treatment planning of gynaecological cancer", *Radiother.Oncol.* **52**(1), 29-34
- Butts, J. J. & Katz, R. 1967, "Theory of RBE for heavy ion bombardment of dry enzymes and viruses", *Radiat.Res.* **30**(4), 855-871
- Castro, J. R., Linstadt, D. E., Bahary, J. P. et al. 1994, "Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977-1992", *Int.J.Radiat.Oncol.* **29** 647-655
- Castro, J. R., Quivey, J. M., Lyman, J. T. et al. 1980, "Radiotherapy with heavy charged particles at Lawrence Berkeley Laboratory", *J Can.Assoc.Radiol.* **31**(1), 30-34
- Chatterjee, A. & Magee, J. L. 1980, *Energy transfer from heavy particles*, University of California, Berkeley, LBL-11220.

- Chaudhri, N., Pleskac, R., Saito, N., Franczak, B., Bert, C., Schmidt, A., Schardt, D., & Rietzel, E. 2008a, *Initial simulation study of a new method of range adaptation for radiotherapy of moving targets with scanned ion-beams*, Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH, Darmstadt, Germany, 2008-1
- Chaudhri, N., Saito, N., Bert, C., Gemmel, A., Lüchtenborg, R., Schardt, D., & Rietzel, E. "Beam tracking for radiotherapy with scanned ion beams", in *39. Wissenschaftliche Jahrestagung der DGMP*
- Chu, W. T., Ludewigt, B. A., & Renner, T. R. 1993, "Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams", *Rev.Sci.Instrum.* **64**(8), 2055-2122
- Clasie, B., Kooy, H., Claereboudt, Y., Hubeau, J., Paganetti, H., Prieels, D., & Flanz, J. "Optimization of the Beam Width in a Universal Proton Therapy Nozzle", in *49th AAPM annual meeting*
- Crespo, P., Shakirin, G., & Enghardt, W. 2006, "On the detector arrangement for in-beam PET for hadron therapy monitoring", *Phys.Med.Biol.* **51**(9), 2143-2163
- Debus, J., Haberer, T., Schulz-Ertner, D. et al. 2000, "Carbon ion irradiation of skull base tumors at GSI. First clinical results and future perspectives", *Strahlenther.Onkol.* **176**(5), 211-216
- Dold, U., Hermanek, P., Höffken, K., & Sack, H. 1993, *Praktische Tumorthherapie*, 4. edn, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Elsässer, T., Brons, S., Psonka, K. et al. 2008a, "Biophysical modeling of fragment length distributions of DNA plasmids after X and heavy-ion irradiation analyzed by atomic force microscopy", *Radiat Res.* **169**(6), 649-659
- Elsässer, T., Gemmel, A., Scholz, M. et al. 2009, "Relevance of very low energy ions for heavy ion therapy", *Phys.Med.Biol.*
- Elsässer, T., Krämer, M., & Scholz, M. 2008b, "Accuracy of the local effect model for the prediction of biologic effects of carbon ion beams in vitro and in vivo", *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **71**(3), 866-872
- Elsässer, T. & Scholz, M. 2007, "Cluster effects within the local effect model", *Radiat Res.* **167**(3), 319-329
- Engelsman, M., Damen, E. M. F., Jaeger, K. D. et al. 2001, "The effect of breathing and set-up errors on the cumulative dose to a lung tumor", *Radiother.Oncol.* **60**(1), 95-105
- Engelsman, M., Rietzel, E., & Kooy, H. M. 2006, "Four-dimensional proton treatment planning for lung tumors", *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* **64**(5), 1589-1595

- Enghardt, W., Crespo, P., Fiedler, F. et al. 2004, "Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET", *Nucl.Instrum.Meth.A* **525**(1?2), 284-288
- Enghardt, W., Debus, J., Haberer, T. et al. 1999, "The application of PET to quality assurance of heavy-ion tumor therapy", *Strahlenther.Onkol.* **175 Suppl 2** 33-36
- Erridge, S. C., Seppenwoolde, Y., Muller, S. H. et al. 2003, "Portal imaging to assess set-up errors, tumor motion and tumor shrinkage during conformal radiotherapy of non-small cell lung cancer", *Radiother.Oncol.* **66**(1), 75-85
- Evans, P. M. 2008, "Anatomical imaging for radiotherapy", *Phys.Med.Biol.* **53**(12), R151-R191
- Fiorino, C., Reni, M., Bolognesi, A. et al. 1998, "Intra- and inter-observer variability in contouring prostate and seminal vesicles: implications for conformal treatment planning", *Radiother.Oncol.* **47**(3), 285-292
- Ford, E. C., Mageras, G. S., Yorke, E. et al. 2003, "Respiration-correlated spiral CT: A method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning", *Med.Phys.* **30**(1), 88-97
- Friedland, W., Bernhardt, P., Jacob, P. et al. 2002, "Simulation of DNA damage after proton and low LET irradiation", *Radiat.Prot.Dosimetry.* **99**(1-4), 99-102
- Furukawa, T., Inaniwa, T., Sato, S. et al. 2007, "Design study of a raster scanning system for moving target irradiation in heavy-ion radiotherapy", *Med.Phys.* **34**(3), 1085-1097
- Gemmell, A., Saito, N., Chaudhri, N., Luchtenborg, R., Schardt, D., Rietzel, E., & Bert, C. "Scanned carbon pencil beams for tumor therapy", in *20th international conference on the application of accelerators in research and industry*, pp. 435-438.
- Gemmell, A., Hasch, B., Ellerbrock, M. et al. 2008b, "Biological dose optimization with multiple ion fields", *Phys Med Biol.* **53**(23), 6991-7012
- Gottschalk, B. 2006, "Neutron dose in scattered and scanned proton beams: In regard to Eric J. Hall (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65:1-7)", *Int.J.Radiat.Oncol.* **66**(5), 1594
- Grözinger, S. O. 2004, *Volume Conformal Irradiation of Moving Target Volumes with Scanned Ion Beams*, PhD-Thesis, TU Darmstadt
- Grözinger, S. O., Bert, C., Haberer, T. et al. 2008, "Motion compensation with a scanned ion beam: a technical feasibility study", *Radiat.Oncol.* **3**(34)
- Haberer, T., Becher, W., Schardt, D. et al. 1993, "Magnetic scanning system for heavy ion therapy", *Nucl.Instrum.Meth.A* **330** 296-305

- Hall, E. J. 2006, "Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers", *Int.J.Radiat Oncol Biol.Phys.* **65**(1), 1-7
- Hall, E. J. & Giaccia, A. J. 2006, *Radiobiology for the radiologist*, 6. edn, Lippincott Williams & Wilkins
- Hamilton, C. S. & Ebert, M. A. 2005, "Volumetric uncertainty in radiotherapy", *Clin.Oncol (R.Coll.Radiol)*. **17**(6), 456-464
- Han, X., Hoogeman, M. S., Levendag, P. C. et al. 2008, "Atlas-based auto-segmentation of head and neck CT images", *Int. Conf. Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.* **11**(Pt 2), 434-441
- Hartkens, T. 1993, *Measuring, analysing, and visualizing brain deformation using non-rigid registration*, King's College London
- Hartmann, G. H., Bauer-Kirpes, B., Serago, C. F. et al. 1994, "Precision and accuracy of stereotactic convergent beam irradiations from a linear accelerator", *Int.J Radiat Oncol.Biol.Phys.* **28**(2), 481-492
- Heilmann, J., Taucher-Scholz, G., Haberer, T. et al. 1996, "Measurement of intracellular dna double-strand break induction and rejoining along the track of carbon and neon particle beams in water", *Int.J Radiat.Oncol.Biol.Phys.* **34**(3), 599-608
- Herk, M. v., Remeijer, P., Rasch, C. et al. 2000, "The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy", *Int.J Radiat Oncol.Biol.Phys.* **47**(4), 1121-1135
- Hof, H., Herfarth, K., & Debus, J. 2004, "Stereotaktische Bestrahlung von Lungentumoren", *Radiologe* **44**(5), 484-490
- Hollmark, M., Uhrdin, J., Dz, B. et al. 2004, "Influence of multiple scattering and energy loss straggling on the absorbed dose distributions of therapeutic light ion beams: I. Analytical pencil beam model", *Phys.Med.Biol.* **49**(14), 3247-3265
- Hounsfield, G. N. 1973, "Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system", *Br.J Radiol.* **46**(552), 1016-1022
- Iancu, G., Schardt, D., & Krämer, M. 2009, *Implementation of multiple scattering in TRiP*, Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH, Darmstadt, Germany, 2009-1
- ICRU 1999, *Report 62*, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Md, USA
- Jaffray, D. A., Siewerdsen, J. H., Wong, J. W. et al. 2002, "Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy", *Int.J.Radiat.Oncol.* **53**(5), 1337-1349

- Jäkel, O. 2006, "Ranges of ions in metals for use in particle treatment planning", *Phys.Med.Biol.* **51**(9), N173-N177
- Jäkel, O., Hartmann, G. H., Karger, C. P. et al. 2000, "Quality assurance for a treatment planning system in scanned ion beam therapy", *Med.Phys.* **27**(7), 1588-1600
- Jäkel, O., Jacob, C., Schardt, D. et al. 2001a, "Relation between carbon ion ranges and x-ray CT numbers", *Med.Phys.* **28** 701-703
- Jäkel, O., Krämer, M., Karger, C. P. et al. 2001b, "Treatment planning for heavy ion radiotherapy: clinical implementation and application", *Phys.Med.Biol.* **46**(4), 1101-1116
- Jäkel, O. & Reiss, P. 2007, "The influence of metal artefacts on the range of ion beams", *Phys.Med.Biol.* **52**(3), 635-644
- Kanai, T., Furusawa, Y., Fukutsu, K. et al. 1997, "Irradiation of mixed beam and design of spread-out Bragg peak for heavy-ion radiotherapy", *Radiat.Res.* **147**(1), 78-85
- Kanai, T., Kanematsu, N., Minohara, S. et al. 2006, "Commissioning of a conformal irradiation system for heavy-ion radiotherapy using a layer-stacking method", *Med.Phys.* **33**(8), 2989-2997
- Kanakatte, A., Gubbi, J., Srinivasan, B. et al. 2008, "Pulmonary tumor volume delineation in PET images using deformable models", *Conf.Proc.IEEE Eng Med.Biol.Soc.* **1** 3118-3121
- Karger, C. P., Debus, J., Kuhn, S. et al. 2001, "Three-dimensional accuracy and interfractional reproducibility of patient fixation and positioning using a stereotactic head mask system", *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **49**(5), 1493-1504
- Karger, C. P., Jakel, O., & Hartmann, G. H. 1999, "A system for three-dimensional dosimetric verification of treatment plans in intensity-modulated radiotherapy with heavy ions", *Med.Phys.* **26**(10), 2125-2132
- Katz, R., Ackerson, B., Homayoonfar, M. et al. 1971, "Inactivation of cells by heavy ion bombardment", *Radiat.Res.* **47**(2), 402-425
- Keall, P. J. 2004, "4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning", *Semin.Radiat.Oncol.* **14**(1), 81-90
- Keall, P. J., Kini, V. R., Vedam, S. S. et al. 2001, "Motion adaptive x-ray therapy: a feasibility study", *Phys.Med.Biol.* **46**(1), 1-10
- Kessler, M. L. 2006, "Image registration and data fusion in radiation therapy", *Br.J Radiol.* **79 Spec No 1** S99-108

- Kiefer, J. & Straaten, H. 1986, "A model of ion track structure based on classical collision dynamics", *Phys.Med.Biol.* **31**(11), 1201-1209
- Kimura, T., Hirokawa, Y., Murakami, Y. et al. 2004, "Reproducibility of organ position using voluntary breath-hold method with spirometer for extracranial stereotactic radiotherapy", *Int.J.Radiat.Oncol.* **60**(4), 1307-1313
- Kjellberg, R. N., Sweet, W. H., Preston, W. M. et al. 1962, "The Bragg peak of a proton beam in intracranial therapy of tumors", *Trans.Am.Neurol.Assoc.* **87** 216-218
- Koch, N., Liu, H. H., Starkschall, G. et al. 2004, "Evaluation of internal lung motion for respiratory-gated radiotherapy using MRI: Part I?correlating internal lung motion with skin fiducial motion", *Int.J.Radiat.Oncol.* **60**(5), 1459-1472
- Kraft, G. 2000, "Tumor Therapy with Heavy Charged Particles", *Prog.Part.Nucl.Phys.* **45** 473
- Kraft, G., Kramer, M., & Scholz, M. 1992, "LET, track structure and models. A review", *Radiat Environ.Biophys.* **31**(3), 161-180
- Krämer, M., Jäkel, O., Haberer, T. et al. 2000, "Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization", *Phys.Med.Biol.* **45** 3299-3317
- Krämer, M. & Kraft, G. 1994, "Calculations of heavy-ion track structure", *Radiat.Environ.Biophys.* **33**(2), 91-109
- Krämer, M. & Scholz, M. 2000, "Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: calculation and optimization of biologically effective dose", *Phys.Med.Biol.* **45**(11), 3319-3330
- Krämer, M. & Scholz, M. 2006, "Rapid calculation of biological effects in ion radiotherapy", *Phys.Med.Biol.* **51**(8), 1959-1970
- Krämer, M., Weyrather, W. K., & Scholz, M. 2003, "The increased biological effectiveness of heavy charged particles: from radiobiology to treatment planning", *Technol.Cancer Res.Treat.* **2**(5), 427-436
- Langen, K. M. & Jones, D. T. L. 2001, "Organ motion and its management", *Int.J.Radiat.Oncol.* **50**(1), 265-278
- Larsson, B., Leksell, L., Rexed, B. et al. 1958, "The high-energy proton beam as a neurosurgical tool", *Nature.* **182**(4644), 1222-1223
- Laube, K., Bert, C., Chaudhri, N., Fiedler, F., Parodi, K., Rietzel, E., Saito, N., & Enghardt, W. "4D in-beam PET data reconstruction for moving phantoms irradiated with a tracked carbon ion beam", in *DPG Frühjahrstagung*

- Lin, T., Tang, X., Sandhu, A., & Jiang, S. Fluoroscopic lung tumor tracking. *Medical Physics AAPM*. 2008
- Lomax, A. 1999, "Intensity modulation methods for proton radiotherapy", *Phys.Med.Biol.* **44**(1), 185-205
- Lomax, A. J. 2008a, "Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 1: the potential effects of calculational uncertainties", *Phys.Med.Biol.* **53**(4), 1027-1042
- Lomax, A. J. 2008b, "Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 2: the potential effects of inter-fraction and inter-field motions", *Phys.Med.Biol.* **53**(4), 1043-1056
- Low, D., Balter, J., Pouliot, J. et al. 2004, "Dynamic accuracy of an AC magnetic 4D localization system prototype", *Med.Phys.* **31**(6), 1759
- Low, D. A., Nystrom, M., Kalinin, E. et al. 2003, "A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing", *Med.Phys.* **30**(6), 1254-1263
- Lu, W., Parikh, P. J., Hubenschmidt, J. P. et al. 2006, "A comparison between amplitude sorting and phase-angle sorting using external respiratory measurement for 4D CT", *Med.Phys.* **33**(8), 2964-2974
- Lujan, A. E., Larsen, E. W., Balter, J. M. et al. 1999, "A method for incorporating organ motion due to breathing into 3D dose calculations", *Med.Phys.* **26**(5), 715-720
- McMahon, R., Berbeco, R., Nishioka, S. et al. 2008, "A real-time dynamic-MLC control algorithm for delivering IMRT to targets undergoing 2D rigid motion in the beam's eye view", *Med Phys.* **35**(9), 3875-3888
- McQuaid, D. & Webb, S. 2006, "IMRT delivery to a moving target by dynamic MLC tracking: delivery for targets moving in two dimensions in the beam's eye view", *Phys Med Biol.* **51**(19), 4819-4839
- Menzel, H. G. & Booz, J. 1976, *Proc.5th Symp.Microdosimetry* 61-74
- Minohara, S., Kanai, T., Endo, M. et al. 2000, "Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy", *Int.J.Radiat.Oncol.* **47**(4), 1097-1103
- Mitaroff, A., Kraft-Weyrather, W., Geiss, O. B. et al. 1998, "Biological verification of heavy ion treatment planning", *Radiat Environ.Biophys.* **37**(1), 47-51
- Miyamoto, T., Baba, M., Sugane, T. et al. 2007a, "Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer using a regimen of four fractions during 1 week", *J Thorac.Oncol.* **2**(10), 916-926

- Miyamoto, T., Baba, M., Yamamoto, N. et al. 2007b, "Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen", *Int.J.Radiat Oncol Biol.Phys.* **67**(3), 750-758
- Mori, S., Chen, G. T., & Endo, M. 2007a, "Effects of intrafractional motion on water equivalent pathlength in respiratory-gated heavy charged particle beam radiotherapy", *Int.J.Radiat Oncol Biol.Phys.* **69**(1), 308-317
- Mori, S., Endo, M., Komatsu, S. et al. 2007b, "Four-dimensional measurement of lung tumor displacement using 256-multi-slice CT-scanner", *Lung Cancer.* **56**(1), 59-67
- Mozumder, A. 1974, "Track-core radius of charged particles at relativistic speed in condensed media", *J Chem Phys* **60** 1145-1148
- Munro, T. R. 1970, "The relative radiosensitivity of the nucleus and cytoplasm of Chinese hamster fibroblasts", *Radiat Res.* **42**(3), 451-470
- Murphy, M. J. & Dieterich, S. 2006, "Comparative performance of linear and nonlinear neural networks to predict irregular breathing", *Phys.Med.Biol.* **51**(22), 5903-5914
- Nikjoo, H., Charlton, D. E., & Goodhead, D. T. 1994, "Monte Carlo track structure studies of energy deposition and calculation of initial DSB and RBE", *Adv.Space Res.* **14**(10), 161-180
- Oelfke, U. & Bortfeld, T. 2003, "Optimization of physical dose distributions with hadron beams: Comparing photon IMRT with IMPT", *Technol.Cancer Res.T.* **2**(5), 401-412
- Ohara, K., Okumura, T., Akisada, M. et al. 1989, "Irradiation synchronized with the respiration gate", *Int.J.Radiat.Oncol.* **17** 853-857
- Ozhasoglu, C. & Murphy, M. J. 2002, "Issues in respiratory motion compensation during external-beam radiotherapy", *Int.J.Radiat.Oncol.* **52**(5), 1389-1399
- Pandita, T. K. & Richardson, C. 2009, "Chromatin remodeling finds its place in the DNA double-strand break response", *Nucleic Acids Res.*
- Parodi, K. 2004, *On the feasibility of dose quantification with in-beam PET data in radiotherapy with ¹²C and proton beams*, TU Dresden.
- Parodi, K., Saito, N., Richter, C., Chaudhri, N., Enghardt, W., Rietzel, E., & Bert, C. "First 4D In-beam PET Measurement for Beam Tracking of a Moving Phantom with a Scanned Carbon Ion Beam", in *IEEE Medical Imaging Conference*, Paul Sellin, ed., IEEE, pp. 4520-4524
- Pedroni, E., Bearpark, R., Böhringer, T. et al. 2004, "The PSI Gantry 2: a second generation proton scanning gantry", *Z.Med.Phys.* **14**(1), 25-34

- Pedroni, E., Bacher, R., Blattmann, H. et al. 1995, "The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: Conceptual design and practical realization", *Med.Phys.* **22**(1), 37-53
- Phillips, M. H., Pedroni, E., Blattmann, H. et al. 1992, "Effects of respiratory motion on dose uniformity with a charged particle scanning method", *Phys.Med.Biol.* **37**(1), 223-233
- Pouliot, J., Bani-Hashemi, A., Josephine, C. et al. 2005, "Low-dose megavoltage cone-beam CT for radiation therapy", *Int.J.Radiat.Oncol.* **61**(2), 552-560
- Prise, K. M., Folkard, M., Newman, H. C. et al. 1994, "Effect of radiation quality on lesion complexity in cellular DNA", *Int.J.Radiat.Biol.* **66**(5), 537-542
- Puck, T. T. & Marcus, P. I. 1955, "A rapid method for viable cell titration and clone production with Hela cells in tissue culture: The use of X-irradiated cells to supply conditioning factors", *Proc Natl Acad Sci U S A* **41**(7), 432-437
- Ren, Q., Nishioka, S., Shirato, H. et al. 2007, "Adaptive prediction of respiratory motion for motion compensation radiotherapy", *Phys Med.Biol.* **52**(22), 6651-6661
- Rietzel, E., Liu, A. K., Chen, G. T. et al. 2008, "Maximum-intensity volumes for fast contouring of lung tumors including respiratory motion in 4DCT planning", *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* **71**(4), 1245-1252
- Rietzel, E., Liu, A. K., Doppke, K. P. et al. 2006, "Design of 4D treatment planning target volumes", *Int.J.Radiat Oncol Biol.Phys.* **66**(1), 287-295
- Rietzel, E., Pan, T., & Chen, G. T. Y. 2005, "Four-dimensional computed tomography: Image formation and clinical protocol", *Med.Phys.* **32**(4), 874-889
- Rietzel, E. & Chen, G. T. Y. 2006, "Deformable registration of 4D computed tomography data", *Med.Phys.* **33**(11), 4423-4430
- RKI 2008, *Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends.*, 6. überarbeitete Auflage edn, Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., Berlin
- Saito, N., Bert, C., Chaudhri, N. et al. 2009, "Technical performance of a beam tracking system for treatment of moving targets with scanned ion beams", *Phys.Med.Biol.*
- Sancar, A., Lindsey-Boltz, L. A., Unsal-Kacmaz, K. et al. 2004, "Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints", *Annu.Rev.Biochem.* **73** 39-85

- Santhanam, A. P., Willoughby, T., Shah, A. et al. 2008, "Real-time simulation of 4D lung tumor radiotherapy using a breathing model", *Int. Conf. Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.* **11**(Pt 2), 710-717
- Sarrut, D. 2006, "Deformable registration for image-guided radiation therapy", *Z.Med.Phys.* **16**(4), 285-297
- Sawant, A., Smith, R. L., Venkat, R. B. et al. 2008, "Geometric Accuracy and Latency of an Integrated 4D IMRT Delivery System using Real-time Internal Position Monitoring and Dynamic MLC Tracking", *Int.J.Radiat.Oncol.* **72**(Supplement 1), S27-S28
- Scholz, M. 2001, *Grundlagen der biologischen Bestrahlungsplanung für die Schwerionen-Tumorthherapie*, Habil., Ruprecht-Karls-Universität
- Scholz, M., Kellerer, A. M., Kraft-Weyrather, W. et al. 1997, "Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy. The model and its approximation", *Radiat Environ.Biophys.* **36**(1), 59-66
- Scholz, M. & Kraft, G. 1996, "Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles", *Adv.Space Res.* **18** 5-14
- Scholz, M., Matsufuji, N., & Kanai, T. 2006, "Test of the local effect model using clinical data: tumour control probability for lung tumours after treatment with carbon ion beams", *Radiat.Prot.Dosimetry.* **122**(1-4), 478-479
- Schulz-Ertner, D., Karger, C. P., Feuerhake, A. et al. 2007a, "Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas", *Int.J.Radiat Oncol Biol.Phys.* **68**(2), 449-457
- Schulz-Ertner, D., Nikoghosyan, A., Hof, H. et al. 2007b, "Carbon ion radiotherapy of skull base chondrosarcomas", *Int.J.Radiat Oncol Biol.Phys.* **67**(1), 171-177
- Schweikard, A., Glosser, G., Bodduluri, M. et al. 2000, "Robotic motion compensation for respiratory movement during radiosurgery", *Comput.Aided Surg.* **5**(4), 263-277
- Schweikard, A., Shiomi, H., & Adler, J. 2004, "Respiration tracking in radiosurgery", *Med.Phys.* **31**(10), 2738-2741
- Schweikard, A., Shiomi, H., & Adler, J. 2005, "Respiration tracking in radiosurgery without fiducials", *Int.J Med.Robot.* **1**(2), 19-27
- Seco, J., Seco, J., Sharp, G. C. et al. 2008, "Dosimetric impact of motion in free-breathing and gated lung radiotherapy: A 4D Monte Carlo study of intrafraction and interfraction effects", *Med.Phys.* **35**(1), 356-366

- Seiler, P. G., Blattmann, H., Kirsch, S. et al. 2000, "A novel tracking technique for the continuous precise measurement of tumour positions in conformal radiotherapy", *Phys.Med.Biol.* **45**(9), 103
- Seppenwoolde, Y., Shirato, H., Kitamura, K. et al. 2002, "Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy", *Int.J.Radiat.Oncol.* **53**(4), 822-834
- Sharp, G. C., Jiang, S. B., Shimizu, S. et al. 2004, "Prediction of respiratory tumour motion for real-time image-guided radiotherapy", *Phys.Med.Biol.* **49**(3), 425-440
- Sharp, G. C., Kandasamy, N., Singh, H. et al. 2007, "GPU-based streaming architectures for fast cone-beam CT image reconstruction and demons deformable registration", *Phys Med.Biol.* **52**(19), 5771-5783
- Shimizu, S., Shirato, H., Kitamura, K. et al. 2000, "Use of an implanted marker and real-time tracking of the marker for the positioning of prostate and bladder cancers", *Int.J.Radiat.Oncol.* **48**(5), 1591-1597
- Shirato, H., Harada, T., Harabayashi, T. et al. 2003, "Feasibility of insertion/implantation of 2.0-mm-diameter gold internal fiducial markers for precise setup and real-time tumor tracking in radiotherapy", *Int.J.Radiat Oncol Biol.Phys.* **56**(1), 240-247
- Shirato, H., Seppenwoolde, Y., Kitamura, K. et al. 2004, "Intrafractional Tumor Motion: Lung and Liver", *Semin.Radiat.Oncol.* **14**(1), 10-18
- Smith, A. R. 2006, "Proton therapy", *Phys Med.Biol.* **51**(13), R491-R504
- Sonke, J. J., ROssi, M., Wolthaus, J. et al. 2008, "Frameless Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Cancer Using Four-Dimensional Cone Beam CT Guidance", *Int.J Radiat Oncol.Biol.Phys.*
- Spielberger, B., Krämer, M., Scholz, M. et al. 2003, "Three-dimensional dose verification in complex particle radiation fields based on X-ray films", *Nucl.Instrum.Meth.B* **209** 277-282
- Spielberger, B., Scholz, M., Krämer, M. et al. 2001, "Experimental investigations of the response of films to heavy-ion irradiation", *Phys.Med.Biol.* **46**(11), 2889-2897
- Spielberger, B., Scholz, M., Krämer, M. et al. 2002, "Calculation of the x-ray film response to heavy charged particle irradiation", *Phys.Med.Biol.* **47**(22), 4107-4120
- Stasi, M., Munoz, F., Fiorino, C. et al. 2006, "Emptying the rectum before treatment delivery limits the variations of rectal dose - volume parameters during 3DCRT of prostate cancer", *Radiother.Oncol.* **80**(3), 363-370

- Steel, G. G., McMillan, T. J., & Peacock, J. H. 1989, "The radiobiology of human cells and tissues. In vitro radiosensitivity. The picture has changed in the 1980s.", *Int.J Radiat Biol.* **56**(5), 525-537
- Steinke, M. F. & Bezak, E. 2008, "Technological approaches to in-room CBCT imaging", *Australas.Phys Eng Sci.Med.* **31**(3), 167-179
- Teh, B. S., Mai, W. Y., Uhl, B. M. et al. 2001, "Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis", *Int.J Radiat Oncol.Biol.Phys.* **49**(3), 705-712
- Tobias, C. A., Lawrence, J. H., Born, J. L. et al. 1958, "Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report", *Cancer Res.* **18**(2), 121-134
- Tsujii, H., Mizoe, J., Kamada, T. et al. 2007, "Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy at NIRS", *J Radiat Res.(Tokyo)*. **48 Suppl A** A1-A13
- Ueda, T., Mori, K., Minami, M. et al. 2006, "Trends in oncological CT imaging: clinical application of multidetector-row CT and 3D-CT imaging", *Int.J Clin.Oncol.* **11**(4), 268-277
- Van de Steene, J., Linthout, N., de, M. J. et al. 2002, "Definition of gross tumor volume in lung cancer: inter-observer variability", *Radiother.Oncol.* **62**(1), 37-49
- Varma, M. N., Baum, J. W., & Kuehner, A. V. 1977, "Radial dose, LET, and W for 16O ions in N2 and tissue-equivalent gases", *Radiat.Res.* **70**(3), 511-518
- Vedam, S. S., Keall, P. J., Docef, A. et al. 2004, "Predicting respiratory motion for four-dimensional radiotherapy", *Med.Phys.* **31**(8), 2274-2283
- Vedam, S. S., Keall, P. J., Kini, V. R. et al. 2003, "Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal", *Phys.Med.Biol.* **48**(1), 45-62
- von Neubeck, C. 2006, *Aufbau eines 3-dimensionalen Systems zur biologischen Verifikation der Bestrahlungsplanung mit Schwerionen*, Diplomarbeit, FH Darmstadt
- Wambersie, A., Hendry, J. H., Andreo, P. et al. 2006, "The RBE issues in ion-beam therapy: conclusions of a joint IAEA/ICRU working group regarding quantities and units", *Radiat Prot.Dosimetry.* **122**(1-4), 463-470
- Wang, J., Kong, J., Lu, Y. et al. 2008, "A modified FCM algorithm for MRI brain image segmentation using both local and non-local spatial constraints", *Comput.Med.Imaging Graph.* **32**(8), 685-698
- Ward, J. F. 1994, "The complexity of DNA damage: relevance to biological consequences", *Int.J Radiat.Biol.* **66**(5), 427-432

- Watson, J. & Crick, F. 1953, "Molecular structure of nucleic acids", *Nature*. **171**(4356), 737-738
- Weber, U., Becher, W., & Kraft, G. 2000, "Depth scanning for a conformal ion beam treatment of deep seated tumours", *Phys.Med.Biol.* **45**(12), 3627-3641
- Weyrather, W. K., Ritter, S., Scholz, M. et al. 1999, "RBE for carbon track-segment irradiation in cell lines of differing repair capacity", *Int.J.Radiat Biol.* **75**(11), 1357-1364
- Wilbert, J., Wilbert, J., Meyer, J. et al. 2008, "Tumor tracking and motion compensation with an adaptive tumor tracking system (ATTS): System description and prototype testing", *Med.Phys.* **35**(9), 3911-3921
- Wilkens, J. J. & Oelfke, U. 2005, "Optimization of radiobiological effects in intensity modulated proton therapy", *Med.Phys.* **32**(2), 455-465
- Wilson, R. R. 1946, "Radiological Use of Fast Protons", *Radiology* **47** 487-491
- Wingate, C. L. & Baum, J. W. 1976, "Measured radial distributions of dose and LET for alpha and proton beams in hydrogen and tissue-equivalent gas", *Radiat.Res.* **65**(1), 1-19
- Wu, Z., Rietzel, E., Boldea, V. et al. 2008, "Evaluation of deformable registration of patient lung 4DCT with subanatomical region segmentations", *Med.Phys.* **35**(2), 775-781
- Wulf, H., Kraft-Weyrather, W., Miltenburger, H. G. et al. 1985, "Heavy-ion effects on mammalian cells: inactivation measurements with different cell lines", *Radiat Res.Suppl.* **8** S122-S134
- Yamamoto, T., Langner, U., Loo, B. W., Jr. et al. 2008, "Retrospective analysis of artifacts in four-dimensional CT images of 50 abdominal and thoracic radiotherapy patients", *Int.J.Radiat Oncol.Biol.Phys.* **72**(4), 1250-1258
- Yan, D., Vicini, F., Wong, J. et al. 1997, "Adaptive radiation therapy", *Phys.Med.Biol.* **42**(1), 123-132
- Yang, D., Lu, W., Low, D. A. et al. 2008, "4D-CT motion estimation using deformable image registration and 5D respiratory motion modeling", *Med.Phys.* **35**(10), 4577-4590

Danksagung

Nun möchte ich endlich allen Unterstützern dieser Arbeit danken – und das sind eine ganze Menge:

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Gerhard Kraft, der mir mit seinem Engagement und Einsatz ein großes Vorbild ist. Herrn Prof. Dr. Marco Durante möchte ich für seine unkomplizierte Übernahme der Korreferentschaft danken.

Ein riesengroßes DANKESCHÖN möchte ich Dr. Christoph Bert aussprechen, der allzeit ein offenes Ohr für Fragen hatte und nicht nur bei arbeitsbezogenen Problemen immer (mindestens) eine Lösung wusste. Dank der exzellenten Betreuung und der gewaltigen Motivation konnte diese Arbeit einfach nur gelingen. Viel Erfolg bei deinem zukünftigen Werdegang!

Dr. Michael Krämer möchte ich für die Chance zur Promotion danken sowie für die vielen Ratschläge und Denkanstöße.

Ein Riesendank geht auch an Dr. Eike Rietzel für die unkomplizierte und nimmermüde Unterstützung dieser Arbeit und die Hilfe bei meinem DAAD-Antrag und dem späteren Forschungsaufenthalt in Boston.

At this point, I would like to thank Prof. Dr. George T.Y. Chen and Dr. John A. Wolfgang for providing me with a very interesting project and a very fruitful and pleasant time at MGH.

“Herzlichen Dank” möchte ich Dr. Nami Saito und Naved Chaudhri sagen sowie dem übrigen Motion team, als da wären Peter Steidl, Robert Lüchtenborg (Danke für die Last-Minute Hilfe bei der Abgabe), Daniel Richter, Dirk Müssig (Danke für die Lernhilfe), Sebastian Hild, Anna Constantinescu, Andreas Schwarzkopf und Jan Trautmann. Viel Spaß und viel Erfolg bei Euren Aufgaben an der GSI! Nicht vergessen: Captain Carbon steht Euch immer zur Seite.

Ein großes Dankeschön geht auch an die beiden Modellierer, den Drs. Michael Scholz und Thilo Elsässer, die bei allen Fragen rund ums LEM mit Rat und Tat zur Seite standen.

Großen Dank schulde ich dem „Bio-Team“, ohne das die vielen experimentellen Daten nicht zu Stande gekommen wären. Besonders hervorheben möchte ich den Einsatz von Dr. Wilma K.-Weyrather, Dr. Gheorghe Iancu, Carola Hartel, Eva Gehrmann, Eva Kehr und Cläre von Neubeck. Vielen, vielen Dank für die organisatorische Unterstützung im Labor. Ich hoffe, Ihr habt euch von all den „Wackelexperimenten“ und meiner kreativen Probenkennzeichnung erholt.

Ich danke all meinen freundlichen Zimmerkollegen und „Mitbewohnern“ in der WG 3.129 und 3.128: Jeanette, Yvonne, Oksana und Jörn sowie Christoph (Danke für die Offenbarung), Michael, Till, Alvin und Diana.

Schließlich gilt mein Dank der übrigen Biophysik um die Drs. Claudia Fournier, Gisela Taucher-Scholz und Silvia Ritter sowie Petra Hessel, Gudrun Becker und Elko.

Besonders wichtig ist es mir meinen Eltern und Geschwistern für die Unterstützung und Ablenkung zu danken.

Schließlich danke ich von Herzen meiner Frau Claudia für all das Verständnis für lange Strahlzeitnächte und den langen USA-Aufenthalt.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Alexander Gemmel geb. Schmidt
Geburtsdatum: 12. Januar 1980
Geburtsort: Groß-Gerau
Familienstand: verheiratet
Nationalität: deutsch

Schulische Ausbildung

1986 – 1990 Grundschule Dornheim
1990 – 1999 Gymnasium Gernsheim

Universitäre Ausbildung

10/99 – 07/02 TU Darmstadt, Physik
Vordiplom 09/01
08/02 – 06/03 KTH Stockholm, Austausch im Rahmen
des ERASMUS Förderprogramms
10/03 – 07/05 TU Darmstadt, Physik
Diplom 07/05,
Diplomarbeit bei Prof. Dr. G. Kraft mit dem Thema
„Examinations on multiple field optimization in ion therapy“
Seit 09/05 Promotion bei Prof. Dr. G. Kraft in der
Gruppe Biophysik des GSI Helmholtzzentrums für
Schwerionenforschung
04/08 – 09/08 Forschungsaufenthalt am Massachusetts General Hospital,
Boston, USA im Rahmen eines DAAD Doktorandenstipendiums